

CRONICITÀ E COMPLIANCE NELL'INFIAMMAZIONE DI TIPO 2

presentazione di:

Eustachio Nettis

a cura di:

Andrea Ciofalo

Nicola de Bortoli

Silvia Mariel Ferrucci

Gabriella Guarnieri

Claudio Jommi

Andrea Miniello

Ilenia Panasiti

Cataldo Patruno

Mariateresa Rossi

Simona Tavecchio

Pierfrancesco Visaggi

ACRONIMI

AA: aria ambiente	EoE: esofagite eosinofila	mMRC: questionario modificato del British Medical Research Council
AAD: American Academy of Dermatology	EPGA: granulomatosi eosinofila con poliangioite	MRGPRX2: MAS Related GPR Family Member X2
ACT: asthma control test	EPOS: European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps	NK: natural killer
AIFA: Agenzia Italiana del Farmaco	EREFS: edema, rings, exudate, furrows, stricture	NPS: nasal polyp score
ANCA: anticorpi anti-citoplasma dei neutrofili	ESS: chirurgia endoscopica dei seni paranasali	NRS: numeric rating scale
APC: cellule presentanti l'antigene	ETFAD: European Task Force on Atopic Dermatitis	OC: orticaria cronica
BD: risposta ai broncodilatatori	FANS: farmaci antiinfiammatori non steroidei	OCIndu: orticaria cronica indotta
BSA: body surface area	FeNO: frazione di ossido nitrico esalato	OCS: orticaria cronica spontanea
BTK: tirosin chinasi di Bruton	FEV₁: volume espiratorio massimo nel primo secondo	OMS: Organizzazione Mondiale della Sanità
CCP: peptide ciclico citrullinato	FLG: filaggrina	P-NRS: Pruritus-Numerical Rating Scale
CGRP: calcitonin gene-related peptide	FR: frequenza respiratoria	PCR: proteina C reattiva
CRS: rinosinusite cronica	H4R: recettore 4 per l'istamina	PN: prurigo nodulare
CRSSNP: rinosinusite cronica senza polipi nasali	HADS: hospital anxiety and depression scale	PNIF: picco di flusso inspiratorio nasale
CRSwNP: rinosinusite cronica con polipi nasali	HBV: virus dell'epatite B	POEM: patient-oriented eczema measure
CRTH2: chemoattractant receptor-homologous molecule expressed on Th2 cells	HCV: virus dell'epatite C	PS: Pronto Soccorso
CSI: corticosteroidi inalatori	HIV: virus dell'immunodeficienza umana	QoL: qualità di vita
CSIN: corticosteroidi intranasali	HPF: campo ad alto ingrandimento	S-NRS: Sleep-Numerical Rating Scale
CSO: corticosteroidi orali	HRCT: high resolution computed tomography	SCORAD: severity scoring of atopic dermatitis
CSU: orticaria cronica spontanea	IFN: interferone	Siglec-8: sialic-acid-binding immunoglobulin-like lectin
CV: capacità vitale	IGA: investigator's global assessment	SNOT: sinonasal outcome test
DA: dermatite atopica	IL: interleuchina	SP: sostanza P
DLCO: diffusione alveolo-capillare del monossido di carbonio	ILC2: cellule linfoidi innate del gruppo 2	SSN: sistema sanitario nazionale
DLQI: dermatology life quality index	IPP: inibitori di pompa protonica	SYK: spleen associated tyrosine kinase
EAACI: European Academy of Allergology and Clinical Immunology	LABA: beta ₂ agonisti a lunga durata d'azione	TC: tomografia computerizzata
EADV: European Academy of Dermatology and Venereology	LDH: lattato deidrogenasi	TGF: fattore di crescita trasformante
EASI: eczema area and severity index	mAb: anticorpi monoclonali	TLC: capacità polmonare totale
EGA: emogasanalisi	MC: malattie croniche	t-PA: attivatore tissutale del plasminogeno
ENA: antigeni nucleari estraibili		TPO: tireoperossidasi
		TSLP: linfopoietina stromale timica
		VAS: scala visuo-analogica

CRONICITÀ E COMPLIANCE NELL'INFIAMMAZIONE DI TIPO 2

INDICE

Presentazione <i>Eustachio Nettis e Andrea Miniello</i>	2
Dermatite atopica nell'adulto <i>Mariateresa Rossi</i>	3
Cronicità e compliance nell'infiammazione T2 nell'asma grave <i>Gabriella Guarnieri</i>	8
La rinosinusite cronica con poliposi nasale: nuove conoscenze fisiopatologiche e terapeutiche <i>Andrea Ciofalo</i>	11
Il bambino e i perché, come, dove e quali della cronicità <i>Ilenia Panasiti</i>	14
Orticaria cronica: eziopatogenesi e infiammazione di tipo 2 <i>Silvia Mariel Ferrucci, Simona Tavecchio</i>	17
Prurigo nodulare: una malattia da svelare <i>Cataldo Patruno</i>	20
Focus su esofagite eosinofila <i>Nicola de Bortoli, Pierfrancesco Visaggi</i>	23
Il beneficio economico dei farmaci per pazienti con infiammazione di tipo 2 <i>Intervista a Claudio Jommi</i>	26

PRESENTAZIONE

L'infiammazione di tipo 2 rappresenta un quadro flogistico caratterizzato da un incremento del titolo anticorpale di classe E (IgE) e da eosinofilia. Tale flogosi è mediata da una specifica sottopopolazione di cellule T CD4+ note come T helper 2 (Th2) e dalla secrezione di interleuchine IL-4, IL-5 e IL-13 e altri mediatori infiammatori. Oltre alle infezioni parassitarie (finalità filogeneticamente più antica), è generalmente associata a condizioni atopiche (talvolta coesistenti nello stesso individuo) quali asma, rinosinusite cronica con poliposi nasale (CRSwNP), dermatite atopica (DA), esofagite eosinofila (EoE) e orticaria cronica spontanea (CSU), ma sembrerebbe svolgere anche un ruolo nella patogenesi di altre malattie infiammatorie croniche quali prurigo nodularis e rettocolite ulcerosa.

Tali patologie, caratterizzate da andamento cronico, se non sono adeguatamente trattate possono indurre riacutizzazioni e ricoveri ospedalieri, oltre che incremento di morbidità, mortalità e costi sociali e sanitari. Inoltre, il carattere cronico che le connota inficia la quality of life (QoL) del paziente, compromettendone performance fisiche, rapporti sociali, qualità del sonno e produttività sul lavoro. Pertanto, risulta di fondamentale importanza assicurarsi che il paziente rimanga compliant per tutta la durata della terapia, anche se ci fosse la necessità di proseguirla per tutta la vita.

Da tempo adottato nel nostro quotidiano professionale, e in passato tradotto come “acquiescenza”, il termine anglosassone compliance indica la partecipazione del paziente e/o del suo caregiver nella gestione della patologia, evitando ogni tipo di imposizione o monitoraggio paternalistico del piano terapeutico, bensì implementando uno spirito collaborativo che consideri e rispetti il contesto sociale, culturale, economico e psicologico del paziente. Interpretare tale rapporto garantisce che modalità e tempistiche di somministrazione, rispetto della posologia e costi della terapia, accettazione e condivisione possano rendere tollerabili anche eventuali effetti avversi. Tale approccio risulta di fondamentale importanza nel contesto delle patologie infiammatorie di tipo 2, considerando che il carattere cronico della malattia e la consapevolezza che il paziente potrebbe non guarire comporta il rischio di non aderenza, abbandono della terapia o l'approdo verso cure alternative non evidence based.

Nonostante in letteratura il termine non abbia a tutt'oggi una definizione standardizzata che permetta una sua valutazione oggettiva, è indubbio che il rapporto terapeutico fra medico e paziente rappresenti un aspetto cruciale per il buon fine del trattamento, e che la ricerca scientifica e l'industria farmaceutica siano improntate e polarizzate sullo sviluppo di soluzioni diagnostico-terapeutiche sempre più sicure, personalizzate e di facile utilizzo sempre finalizzate ad assicurare la completa collaborazione del paziente.

In questa edizione di TYPE2I Magazine esploreremo l'impatto della compliance sulla gestione dell'infiammazione di tipo 2 prendendo in esame le singole patologie. Valuteremo come le terapie biologiche nella gestione della DA dell'adulto e nella CRSwNP possano rappresentare per il paziente accettabili alternative in grado di ridurre il burden psicologico legato al carattere recidivante ed evitare il burnout associato all'uso di trattamenti sistemici convenzionali a lungo termine. Discuteremo della difficile gestione del prurigo nodularis, dell'EoE e della CSU refrattaria a omalizumab e di come le terapie mirate al controllo dell'infiammazione di tipo 2 possano rappresentare future opzioni terapeutiche. In un'intervista con il prof. Claudio Jommi realizzeremo il loro impatto sul bilancio costi-benefici della gestione di questi pazienti. Analizzeremo un caso real life di asma grave dal quale si evince la difficoltà e l'importanza della fenotipizzazione della patologia, nonché del riconoscimento del contesto sociale del paziente e del suo background patologico. Infine, verrà svolta un'indagine in età evolutiva relativa alle ricadute delle malattie croniche sulla QoL dei piccoli pazienti e delle loro famiglie e all'importanza che l'istruzione dei caregiver e l'approccio terapeutico multidisciplinare rivestono nel management del bambino e dell'adolescente.

Eustachio Nettis e Andrea Miniello

Unità Operativa di Allergologia e Immunologia Clinica, Azienda Ospedaliera Policlinico di Bari

DERMATITE ATOPICA NELL'ADULTO

Mariateresa Rossi

Unità Operativa Dermatologia, Università degli Studi di Brescia, ASST Spedali Civili di Brescia

Introduzione

La dermatite atopica (DA) è una malattia infiammatoria cronica cutanea caratterizzata da periodiche riacutizzazioni e intenso prurito, a frequente insorgenza nell'età pediatrica e in minor misura in quella adulta. Il termine dermatite atopica "adult onset" venne coniato nell'anno 2000 da Bannister e Freeman;¹ tale termine fino a poco tempo fa era quasi sconosciuto, se paragonato alla classica definizione di dermatite atopica del bambino, nonostante il considerevole impatto che la malattia ha sui soggetti adulti, probabilmente a causa di una mancata accettazione da parte del paziente o della scarsa familiarità. La DA nell'adulto generalmente ha un decorso cronico con importanti ripercussioni sulla qualità di vita in tutti i suoi ambiti.²

Epidemiologia e comorbidità

La prevalenza della DA nell'adulto è molto variabile a seconda di severità, metodiche di valutazione e diagnosi, area geografica. Dati limitati sulla prevalenza in Europa indicano dei tassi tra 4,4% e 7,1% (con un range variabile nelle diverse nazioni tra 2,2% e 17,6%) e trend in crescita. Dati di prevalenza sulla gravità di malattia riportati dai pazienti indicano tassi del 54%, 43% e 3% per le forme lievi, moderate e gravi rispettivamente (2,4%, 1,9% e 0,13% della popolazione europea).³

L'età di insorgenza della DA *adult onset* varia notevolmente, con un range tra i 18 e 71 anni.² All'incirca il 40% delle DA in età pediatrica persiste fino all'età adulta. La variante *adult onset* è stata riportata in un adulto su quattro affetti da DA.⁴

La dermatite atopica si associa a un importante burden del paziente e a numerose comorbidità atopiche quali asma, rinocongiuntivite allergica, allergie alimentari ed esofagite eosinofila, ma anche non atopiche quali dermatite allergica da contatto, ansia, depressione, idee suicidarie, infezioni e malattie cardiovascolari. In particolare, comorbidità psichiatriche quali depressione, ansia, idee suicidarie risultano essere più frequenti in pazienti affetti da DA, rispetto alla popolazione generale, non solo nei pazienti con malattia severa ma anche nelle forme lievi-moderate.⁵ La relazione tra DA e comorbidità è di tipo bidirezionale e multifattoriale; infatti, alcune di esse possono essere secondarie agli effetti del burden della DA o derivanti da distinti meccanismi patogenetici che sono in comune o scatenati dalla DA. Il burden del paziente e le comorbidità dovrebbero essere incorporati nella valutazione complessiva e nella gestione del paziente al fine di guidare la migliore scelta terapeutica per lo stesso.

Complessivamente, i sintomi e segni più importanti riportati dal paziente con DA sono risultati il prurito (1 adulto su 2), la xerosi e desquamazione e la cute infiammata, soprattutto nelle forme moderate-severe. Molti adulti hanno riportato che la DA limitava il loro stile di vita (51,3%), le loro interazioni sociali (39,1%) e impattava sulle loro attività quotidiane (43,3%); si ritenevano in condizioni generali di salute scarse (25,8%) e altamente insoddisfatti della loro vita (16,7%). Questi effetti risultavano essere presenti nella DA lieve, ma ancora di più nelle forme moderate e gravi.⁶

Eziologia

Il crescente numero di casi di DA dell'adulto negli ultimi anni ha suscitato interesse nella ricerca dei possibili fattori causali e influenti sulla malattia in questa fascia di età. La suscettibilità a sviluppare DA è attribuibile a fattori sia genetici sia ambientali. La maggior parte dei pazienti adulti con DA presenta sensibilizzazione verso aeroallergeni quali epitelio di gatto, cane, polveri di casa, mentre rare sono le allergie alimentari. C'è inoltre un'alta incidenza di sensibilizzazione da contatto verso allergeni ambientali quali nichel (metalli), thimerosal (colliri), mix di fragranze (cosmetici).⁷ Dermatiti da contatto e irritanti occupazionali risultano più frequenti nei pazienti con DA rispetto alla popolazione generale.

Negli adulti, così come nei bambini, c'è un'elevata colonizzazione da parte di *Staphylococcus aureus*; tuttavia, nell'adulto la cute è colonizzata dal fungo *Malassezia* con maggiore frequenza. La sensibilizzazione immediata e ritardata da *Malassezia sympodialis* è specifica per la DA intrinseca ed estrinseca, soprattutto nelle forme con coinvolgimento della testa e del collo.² La persistenza di DA fino all'età adulta è stata associata a insorgenza precoce, rinite allergica nell'infanzia, eczema delle mani, dermatite allergica da contatto, IgE elevate verso *Malassezia furfur*.⁸

Da un punto di vista patogenetico sono state osservate importanti differenze tra le forme dell'infanzia rispetto all'adulto. Nell'adulto si assiste, infatti, a un'importante downregolazione di geni di differenziazione epidermica (*LCE1B/1C/1E/1F/2C/2D*, *FLG* e *PSORC1C240*) rispetto ai controlli e agli altri soggetti affetti di diverse fasce d'età.

In tutti i pazienti con DA è presente un'iperplasia epidermica della cute lesionale che, tuttavia, si riduce con l'aumentare dell'età.⁹ È stato inoltre dimostrato che nello strato corneo della cute lesionale e non lesionale c'è una ridotta espressione di filaggrina (FLG) e proteine simili alla FLG quali cheratina, transglutaminasi, loricrina, involucrina.¹⁰ Nell'adulto, inoltre, esistono una maggiore attivazione dell'infiammazione Th1 ed elevati livelli di IL-22.

Le specie stafilococciche e streptococciche nelle narici vengono rimpiazzate da batteri lipofili nella tarda adolescenza, cosa che potrebbe contribuire alla riduzione dell'incidenza di DA nell'adulto.⁹

Clinica

Nell'adulto la malattia spesso si presenta in forme che deviano dal classico pattern di dermatite flessurale, con manifestazioni più tipiche quali dermatite della regione testa-collo, eczema cronico delle mani, aree multiple di lichenificazione, lesioni prurigo-like (Tab. 1). Sebbene la diagnosi anche in questa fascia di età sia clinica, spesso la DA dell'adulto non rientra nei classici criteri diagnostici sviluppati per le forme pediatriche. Per tale motivo, spesso la DA dell'adulto è una diagnosi di esclusione, in particolare nelle forme *adult onset* ed è importante innanzitutto escludere altre possibili dermatosi che possono mimare la DA e che entrano in diagnosi differenziale con essa (Tab. 2). Test diagnostici quali *patch test*, *prick test*, biopsia della cute ed esami ematici spesso sono necessari per escludere altre

malattie o altre tipologie di eczema che potrebbero avere una presentazione simile o che possono apparire in concomitanza ad essa.

Sono stati descritti tre pattern clinici di DA dell'adulto:¹¹

- DA cronica persistente
- DA ricorrente
- DA *adult onset*.

Alcuni autori, in realtà, distinguono due soli pattern, *adult onset* e persistente, raggruppando la variante ricorrente insieme a quest'ultimo.¹²

La forma persistente fa riferimento a una DA dell'infanzia a decorso cronico ricorrente fino all'età adulta e si verifica in circa il 20-30% delle forme pediatriche; le manifestazioni cutanee sono simili in entrambe le età, con coinvolgimento delle aree flessurali delle estremità nella maggior parte dei pazienti. Tali zone vengono più frequentemente interessate in questa variante rispetto a quella *adult onset*. I soggetti affetti presentano spesso lesioni diffuse, lichenificate, a disposizione simmetrica nelle aree flessorie; è inoltre presente eczema del volto, lichenificazione della regione cervicale con aspetto "dirty neck", lichenificazione delle aree flessurali con aspetti vitiligo-like.

La variante ricorrente indica, invece, una DA dell'infanzia con remissione completa prima o durante l'adolescenza e recidiva in età adulta; si verifica in circa il 12,2% dei pazienti con DA pediatrica.¹²

In età adulta questi pazienti sono maggiormente inclini a sviluppare eczema da contatto; al contrario, pochi pazienti con eczemi da contatto sono affetti da DA. Secondo la teoria di Salvador et al., molti di questi pazienti hanno un eczema cronico delle mani secondario al loro status atopico che viene aggravato da fatti irritanti quali calore, polveri, saponi ecc. Ciò viene spesso confuso con la dermatite irritativa da contatto ed è spesso difficile distinguerle.¹²

DA *adult onset*: in uno studio di Son et al. è stato evidenziato come le sedi corporee inizialmente coinvolte sono la regione della testa-collo, al contrario delle forme a insorgenza precoce dove risultano più colpite le aree flessurali di arti superiori e inferiori.¹³

- **Dermatite lichenificata/essudativa flessurale, quasi sempre associata a eczema della regione testa-collo e/o eczema delle mani**
 - eczema della regione testa-collo
 - dermatite seborroica-like
 - *portrait dermatitis*
- **Eczema delle mani**
 - eczema cronico delle mani
 - eczema secco dei polpastrelli
 - eczema disidrosico delle mani
- **Eczema generalizzato**
 - pattern infiammatorio
 - pattern lichenoidale
- **Prurigo**
 - localizzata: collo, spalle e arti superiori
 - generalizzata
- **Eczema nummulare**
- **Eritrodermia**
- **Dermatite psoriasiforme. Sindrome da overlap**
- **Lesioni multiple di lichen simplex cronico**

Tabella 1. Varianti cliniche di dermatite atopica nell'adulto.

- **Dermatite da contatto (allergica e irritativa)**
- **Linfoma T cutaneo (micosi fungoide, sindrome di Sézary)**
- **Forme atipiche di psoriasi**
- **Eruzione cutanea da farmaco eczema-like (specialmente nei pazienti anziani in politerapia farmacologica)**
- **Dermatite seborroica**
- **Dermatite fattizia**
- **Dermatofitosi**
- **Scabbia**
- **Dermatite erpetiforme**
- **Ittiosi**
- **Prurigo attinica**
- **Eritrodermia secondaria ad altre cause**

Tabella 2. Diagnosi differenziali della dermatite atopica nell'adulto.

Burden della dermatite atopica dell'adulto

I dati riguardanti l'impatto della DA sulla qualità di vita stanno emergendo solo recentemente grazie all'avvento di nuovi farmaci utilizzati per le forme gravi e resistenti alle terapie convenzionali.

Questa malattia infiammatoria cronica della cute rappresenta un importante burden per il sistema sanitario nazionale e la società in generale, che si traduce in giorni di lavoro persi e ripercussioni negative sulla vita quotidiana non solo dei pazienti ma anche delle loro famiglie.^{14,15} Gli adulti affetti riportano maggiori indici di stress e di disordini del sonno rispetto alla popolazione generale; uno studio sulle conseguenze emotive di questa malattia ha inoltre dimostrato come più della metà (57%) dei pazienti riportino un elevato burden da un punto di vista emotivo,^{16,17} con importanti ripercussioni sul sonno e sull'attività lavorativa.¹⁸ In un altro studio è emerso come l'88% dei pazienti con DA severa ritenesse la loro capacità di affrontare la vita e i problemi connessi compromessa.¹⁹ Per tale motivo, risulta fondamentale riuscire ad avere una comprensione migliore del punto di vista dei pazienti e dei clinici riguardo a questa malattia.

In uno studio è stato indagato l'effettivo burden di malattia negli adulti affetti da DA in cinque Paesi europei (Francia, Germania, Italia, Spagna, Regno Unito). È stato inoltre caratterizzato il peso della malattia in pazienti con DA non adeguatamente controllata.²⁰ I pazienti con DA controllata e con DA non controllata hanno riportato indici di qualità di vita significativamente peggiori rispetto ai controlli. In aggiunta a ciò, il 21,6% dei pazienti con DA e il 37,9% dei pazienti con DA non controllata riportavano almeno un accesso in Pronto Soccorso nei sei mesi precedenti, rispetto al 16,5% dei pazienti sani; il 93,1% dei pazienti con DA verso l'84,2% dei pazienti sani riportava almeno una visita nei sei mesi precedenti. I pazienti con DA non controllata mostravano, inoltre, burden di malattia peggiori rispetto ai pazienti con DA controllata. Lo studio ha pertanto dimostrato che la DA è associata a un elevato burden di malattia e a maggior prevalenza di comorbidità psicologiche, qualità di vita compromessa, bassa produttività lavorativa e limitazione delle attività quotidiane, e a un aumentato utilizzo delle risorse sanitarie. Il burden è ancora maggiore tra i pazienti con DA non controllata, supportando le conclusioni della *World Health Organization*, in cui la DA si associava al maggior numero di anni di vita persi per disabilità tra tutte le malattie cutanee.²¹

Alla luce del forte impatto di questa malattia sulla società, trovare un trattamento efficace risulta non solo favorevole per l'individuo, ma anche per la società.

Ancora poco indagato risulta, invece, il burden secondario ai trattamenti a cui i pazienti atopici si devono sottoporre. Quest'ultimo, infatti, può essere definito come il carico di lavoro derivante dalla cura per quei pazienti con malattie croniche e gli effetti di questo sul benessere degli stessi. Il burden di trattamento può avere un impatto sulla qualità di vita dei pazienti tanto quanto la malattia stessa. Un eccessivo carico di trattamento può determinare conseguenze negative quali ridotta qualità di vita, non aderenza alla terapia e spreco di risorse.

Uno studio monocentrico condotto da Nic Dhonncha et al.²² ha quantificato il burden correlato al trattamento nei pazienti adulti affetti da DA in un periodo di osservazione di 6 mesi, utilizzando un questionario apposito validato con punteggi tra 0 e 150, dividendo i valori in tre gruppi: basso, medio, alto burden. Sono stati inclusi 95 pazienti con una durata media di malattia di 21,9 anni, la maggior parte dei pazienti presentava una DA moderata-severa; in quasi la metà di essi (49,4%) è emerso un elevato burden di malattia correlata ai trattamenti, indicando che il tempo e gli sforzi correlati alla cura della propria dermatosi non sono sostenibili nel lungo termine con secondario rischio di *burnout* correlato alla terapia. In particolare, le terapie sistemiche convenzionali si associavano ad alti burden di trattamento al contrario delle nuove opzioni di trattamento, tra cui farmaci biologici, che si associavano a valori più bassi.

La DA moderata-severa porta, inoltre, a un considerevole consumo di risorse sanitarie e importanti conseguenze economiche sia per i pazienti sia per le loro famiglie, per il sistema sanitario nazionale e per la società. Esistono diversi studi sul peso della DA anche da un punto di vista economico; tuttavia, molto più scarsi sono i dati relativi alla popolazione adulta. Uno studio italiano multicentrico osservazionale è andato pertanto ad analizzare i costi diretti e indiretti medi annuali dei pazienti adulti con DA moderata-severa (EASI >20).²³ Sono stati analizzati i dati relativi al consumo di risorse della Sanità, spese dei pazienti, perdita di produttività di pazienti e caregiver. Il costo medio totale annuale è risultato di circa 4200 euro a paziente, di cui il 19,3% derivante da costi medici diretti, il 19,9% da costi medici indiretti e il 60,8% da costi indiretti secondari a perdita di produttività.

Un altro studio di tipo retrospettivo osservazionale condotto in Spagna, lo studio IDEA,²⁴ è andato a valutare i costi dei pazienti adulti con DA in termini di risorse utilizzate e di costi associati alla severità di malattia. Sono stati inclusi 6186 pazienti per un totale di 9,3 milioni l'anno (in media 1504 euro per paziente/anno), di cui il 75,5% gravanti sul sistema sanitario nazionale e il 24,5% derivanti da perdita di produttività. I costi risultavano maggiori nelle forme di DA grave.

Terapia

Alla luce di quanto descritto finora, risulta fondamentale garantire al paziente con DA un controllo a lungo termine della malattia, in termini di remissione dei sintomi e dei segni, con azioni e terapie volte a migliorare la qualità di vita del paziente stesso. Tuttavia, l'utilizzo di terapie sistemiche tradizionali a lungo termine (ciclosporina e, in utilizzo *off-label*, metotressato e azatioprina) non è raccomandato a causa dei possibili effetti collaterali secondari all'utilizzo protratto di tali farmaci.

Recenti linee guida italiane sulla gestione a lungo termine della

DA nell'adulto raccomandano nei pazienti con DA moderata-severa, in cui i trattamenti topici o fototerapia non abbiano sortito significativo beneficio, l'inizio di una terapia sistemica con immunosoppressori o dupilumab.²⁵ Sulla base dei dati di efficacia e sicurezza, tuttavia, dupilumab è il farmaco migliore ad oggi in commercio per la gestione della dermatosi a lungo termine e/o in presenza di comorbidità.

Anche le linee guida dell'*American Academy of Dermatology* (AAD) per il trattamento della DA raccomandano la terapia sistemica nei casi in cui regimi ottimali di terapia topica e/o fototerapia non siano in grado di controllare adeguatamente la malattia o quando essa ha un forte impatto sulla qualità di vita.²⁶ Tra i farmaci sistemiche, sarebbe utile evitare i corticosteroidi a causa del loro sfavorevole rapporto rischio-beneficio; essi possono rappresentare un'opzione terapeutica nel breve termine (fino a una settimana) nelle riacutizzazioni di malattia.

Gli agenti immunosoppressivi, principalmente ciclosporina, hanno rappresentato per anni la principale opzione terapeutica in pazienti con DA candidati alla terapia sistemica. Ciclosporina si è dimostrata efficace nel trattamento della DA, in grado di determinare una rapida ed effettiva riduzione dell'attività di malattia.^{27,28}

È necessario, tuttavia, un attento monitoraggio per i potenziali eventi avversi, specialmente per quanto riguarda la pressione arteriosa e la funzione renale. In aggiunta a ciò, la ciclosporina ha interazioni potenzialmente pericolose con gli altri farmaci.²⁷

Altri farmaci sistemiche spesso utilizzati, tra cui azatioprina e metotressato, possono a loro volta indurre tossicità d'organo. Pertanto, i trattamenti sistemiche tradizionali non risultano adeguati per la gestione del paziente con DA a lungo termine.

Recentemente, dupilumab è apparso sulla scena terapeutica della DA. È un anticorpo monoclonale totalmente umanizzato che si lega selettivamente a IL-4R α bloccando la trasmissione del segnale mediato da IL-4 e IL-13 e la via JAK-STAT a valle.²⁹ In trial clinici randomizzati, dupilumab somministrato in monoterapia o in concomitanza agli steroidi topici è stato in grado di determinare un rapido e significativo miglioramento degli outcome clinici quali EASI, IGA, SCORAD e BSA, e outcome riportati dal paziente quali DLQI e NRS prurito e sonno.^{30,31} Dupilumab, rispetto a ciclosporina, ha un profilo di sicurezza più favorevole; tra i più comuni effetti collaterali vengono riportate reazioni nel sito di iniezione e congiuntivite. Dupilumab non ha tossicità d'organo e non sono note interazioni farmacologiche; inoltre, paragonato ai trattamenti sistemiche tradizionali, non ha attività immunosoppressiva e non aumenta il rischio di infezioni virali. Per tale motivo il farmaco è rientrato tra le opzioni terapeutiche raccomandate da EAACI ed ETFAD/EADV nelle ultime linee guida.³² Tra le indicazioni di questo farmaco ritroviamo inoltre l'asma grave e la rinosinusite cronica con poliposi nasale. Alla luce del suo profilo di sicurezza e del suo meccanismo d'azione rivolto verso l'infiammazione di tipo 2, sulla base inoltre degli effetti positivi di dupilumab sulle comorbidità atopiche al di là della sola dermatite, gli esperti raccomandano il farmaco come prima scelta nella terapia a lungo termine dei pazienti con DA moderata-severa o nei casi in cui coesistano asma o rinosinusite allergica con poliposi nasale.

Recentemente le linee guida ETFAD hanno inoltre evidenziato l'importanza di una valutazione multidimensionale per identificare gli obiettivi di trattamento rilevanti per il paziente. Infatti, è comune osservazione tra i clinici che alcuni pazienti con DA sono maggiormente disturbati dal prurito e dall'insonnia, mentre altri lamentano maggiormente problemi di tipo fisico e funzionale con limitazioni

nelle attività quotidiane. L'ETFAD ha inoltre definito come "treatable traits" gli aspetti della DA clinicamente rilevanti, identificabili, quantificabili e trattabili.³³

È ad oggi riconosciuto che l'obiettivo della terapia sistemica nella DA dovrebbe essere il raggiungimento del controllo a lungo termine della malattia o, almeno, un miglioramento nell'attività di malattia clinicamente significativo sia per il paziente sia per il clinico; pertanto, gli esperti raccomandano un approccio "treat-to-target", come raccomandato per altre malattie croniche, tra cui quelle autoimmuni.

CASO CLINICO SIMULATO VIRTUALE

Si riporta il caso clinico di una donna caucasica di 61 anni con storia di atopia. La paziente riportava insorgenza di dermatite di lieve entità dall'età infantile con associata importante sintomatologia asmatica; in anamnesi risultava una polisensibilizzazione a inalanti e alimenti, con elevato impatto sulla qualità di vita a causa delle numerose restrizioni dietetiche a cui era stata sottoposta; dall'età adolescenziale riferiva progressivo miglioramento dell'asma fino a completa remissione della stessa e remissione delle lesioni cutanee.

Giungeva alla nostra osservazione nel 2019 per importante riacutizzazione delle lesioni cutanee con associato intenso prurito (Fig. 1). Alla luce del quadro clinico cutaneo e della sintomatologia, sono stati eseguiti esami ematici che evidenziavano: valori di IgE totali >15.000 kU/L, LDH 310 U/L e, alla formula leucocitaria, eosinofilia (10,2%, val. assoluto 3120 per mm³); veniva inoltre eseguita una biopsia della cute che confermava la diagnosi di dermatite eczematosa.

Tra gli score clinici eseguiti alla prima visita si segnalano EASI 36,1, IGA 4; VAS prurito 10/10, VAS perdita di sonno 7/10. Il prurito era scarsamente controllato dagli antistaminici, la paziente riferiva inoltre un'intolleranza ai topici e rifiutava di eseguire terapia steroidea *per os* poiché aveva già eseguito in passato numerosi cicli di assunzione di prednisone compresse a scalare, con conseguente sviluppo di osteoporosi e fragilità cutanea.

La paziente riferiva inoltre pregressi accessi presso il Pronto Soccorso per riacutizzazione della dermatosi; tra le terapie precedenti segnalava ciclo di fototerapia NB-UVB, 3 sedute alla settimana per

circa 3 mesi nel 2016, sospesa per peggioramento del quadro cutaneo. Successivamente le era stata prescritta una terapia con ciclosporina, sospesa dalla paziente dopo circa un mese, nonostante il segnalato beneficio clinico, per importanti gastralgie e parestesie alle mani. Dopo la sospensione della stessa, la paziente aveva cercato di sottoporsi a terapie alternative di tipo omeopatico e a diete ad alta restrizione, senza tuttavia un significativo beneficio.

Al momento della visita nel 2019 la paziente segnalava un importante burden emotivo con punteggi massimi di tutti i questionari sulla qualità di vita: indice DLQI pari a 30, indice POEM pari a 28, indice HADS pari a 21. Riferiva che da tempo non si dedicava a eventi sociali, con imbarazzo nell'uscire a causa della localizzazione delle lesioni anche nelle sedi collo e volto. La paziente risultava molto dubbiosa su possibili eventuali nuove terapie e riferiva scarsa fiducia nei confronti dei medici; segnalava che aveva deciso di recarsi nuovamente a visita su insistenza della collega allergologa dello stesso presidio presso il quale si era recata per ripetere i test allergologici.

Veniva dunque proposto alla paziente inizio di terapia con dupilumab. La paziente iniziava dunque terapia con dupilumab ad aprile 2019 alla dose iniziale di 300 mg x 2, seguita da una dose di 300 mg ogni 2 settimane. Alla visita di controllo dopo 6 settimane si osservava già un rapido miglioramento del quadro clinico cutaneo con riduzione dell'indice EASI per un valore di 15,1 (Fig. 2), VAS prurito di 3/10 e VAS perdita di sonno di 2/10; si assisteva, inoltre, a un rapido miglioramento degli indici di qualità di vita, con riduzione degli indici di gravità (DLQI, HADS, POEM) di circa il 70%.

La successiva valutazione a distanza di due mesi evidenziava un ulteriore, progressivo miglioramento del quadro clinico cutaneo (Fig. 3) con indice EASI pari a 3,2, scomparsa del prurito e dell'insonnia; la terapia risultava ben tollerata, con solo comparsa di lieve blefarocongiuntivite controllata da una terapia topica emolliente e steroidea. La paziente segnalava, inoltre, un importante miglioramento degli indici della qualità di vita e la riacquisizione della fiducia in se stessa, tanto che aveva ripreso le attività sociali e non aveva più timori a farsi mostrare da amici e conoscenti.

A oggi la paziente è ancora in terapia con dupilumab; a distanza di tre anni dall'inizio della stessa non si segnalano effetti collaterali significativi né perdita di efficacia del farmaco.



Figura 1. 2019: riacutizzazione delle lesioni cutanee con intenso prurito.



Figura 2. Dopo 6 settimane di terapia con dupilumab, rapido miglioramento del quadro clinico cutaneo.



Figura 3. Successiva valutazione a distanza di due mesi: ulteriore, progressivo miglioramento del quadro clinico cutaneo.

Take home messages

- Il presente caso dimostra come nella DA l'avvento di nuove opzioni terapeutiche abbia radicalmente cambiato l'approccio verso il paziente; fino a poco tempo fa, infatti, risultava impensabile prospettare ai soggetti affetti da DA una strategia terapeutica che permettesse il controllo a lungo termine della malattia stessa, con ripercussioni in termini di sfiducia da parte del paziente stesso verso la categoria medica e grave impatto sulla vita sociale e lavorativa dello stesso.
- Le terapie sistemiche convenzionali, quando tollerate, sono in grado di garantire un beneficio limitato nel tempo, motivo per cui alla sospensione delle stesse il timore e la comparsa di recidiva delle lesioni cutanee assumono un carico emozionale per i soggetti scarsamente tollerabile.
- Poter garantire ai pazienti una possibilità di controllo a lungo termine della DA ha radicalmente cambiato la storia di malattia sia dal punto di vista dei soggetti affetti, ma anche dei caregiver e della categoria medica stessa.

Bibliografia

1. Bannister MJ, Freeman S. Adult-onset atopic dermatitis. *Australas J Dermatol*. 2000;41:225-8.
2. Katsarou A, Armenaka M. Atopic dermatitis in older patients: particular points. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2010;25:12-8.
3. Barbarot S, Auziere S, Gadkari A, et al. Epidemiology of atopic dermatitis in adults: results from an international survey. *Allergy*. 2018;73:1284-93.
4. Silverberg J. Adult-onset Atopic Dermatitis. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2019;7:28-33.
5. Barrett A, Hahn-Pedersen J, Kragh N, et al. Patient reported outcome measures in atopic dermatitis and chronic hand eczema in adults. *Patient*. 2019;12: 445-59.
6. Silverberg JI. Comorbidities and the impact of atopic dermatitis. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2019;123:144-51.
7. Pónyai G, Hidvégi B, Németh I, et al. Contact and aeroallergens in adulthood atopic dermatitis. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2008;22:1346-55.
8. Mortz CG, Andersen KE, Dellgren C, et al. Atopic dermatitis from adolescence to adulthood in the TOACS cohort: prevalence, persistence and comorbidities. *Allergy*. 2015;70:836-45.
9. Ramírez-Marín HA, Silverberg JI. Differences between pediatric and adult atopic dermatitis. *Pediatr Dermatol*. 2022. Epub ahead of print.
10. Pellerin L, Henry J, Hsu CY, et al. Defects of filaggrin-like proteins in both lesional and nonlesional atopic skin. *J Allergy Clin Immunol*. 2013;131:1094-102.
11. Heli M, Aubert H, Bernier C, et al. Atopic dermatitis of the adult. *Rev Med Interne*. 2016;37:91-9.
12. Silvestre Salvador JF, Romero-Pérez D, Encabo-Durán B. Atopic Dermatitis in Adults: A Diagnostic Challenge. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2017;27:78-88.
13. Son JH, Chung BY, Kim HO, Park CW. Clinical Features of Atopic Dermatitis in Adults Are Different according to Onset. *J Korean Med Sci*. 2017;32(8):1360-6.
14. Drucker AM. Atopic dermatitis: burden of illness, quality of life, and associated complications. *Allergy Asthma Proc*. 2017;38:3-8.
15. Adamson AS. The economics burden of atopic dermatitis. *Adv Exp Med Biol*. 2017;1027:79-92.
16. Silverberg JI, Gelfand JM, Margolis DJ, et al. Symptoms and diagnosis of anxiety and depression in atopic dermatitis in U.S. adults. *Br J Dermatol*. 2019;181:554-65.
17. Arents BWM, Mensing U, Seitz IA, et al. Atopic eczema score of emotional consequences – a questionnaire to assess emotional consequences of atopic eczema. *Allergo J Int*. 2019;28:277-88.
18. Reed B, Blaiss MS. The burden of atopic dermatitis. *Allergy Asthma Proc*. 2018;39:406-10.
19. Ring J, Zink A, Arents BWM, et al. Atopic eczema: burden of disease and individual suffering – results from a large EU study in adults. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2019;33:1331-40.
20. Eckert L, Gupta S, Gadkari A, et al. Burden of illness in adults with atopic dermatitis: Analysis of National Health and Wellness Survey data from France, Germany, Italy, Spain, and the United Kingdom. *J Am Acad Dermatol*. 2019;81:187-95.
21. Vos T, Flaxman AD, Naghavi M, et al. Years lived with disability (YLDs) for 1160 sequelae of 289 diseases and injuries 1990-2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet*. 2012;380:2163-96.
22. Nic Dhonncha E, O'Connor C, Cosgrave N, et al. Burden of treatment in adult patients with atopic dermatitis. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2022. Epub ahead of print.
23. Sciatella P, Pellacani G, Pigatto PD, et al. The burden of atopic dermatitis in adults in Italy. *G Ital Dermatol Venereol*. 2020;155:19-23.
24. Sicras-Mainar A, Navarro-Artieda R, Carrascosa Carrillo JM. Economic Impact of Atopic Dermatitis in Adults: A Population-Based Study (IDEA Study). *Actas Dermosifiliogr (Engl Ed)*. 2018;109:35-46.
25. Costanzo A, Amerio P, Asero R, et al. Long-term management of moderate-to-severe adult atopic dermatitis: a consensus by the Italian Society of Dermatology and Venereology (SIdemaST), the Association of Italian Territorial and Hospital Allergists and Immunologists (AAIITO), the Italian Association of Hospital Dermatologists (ADOI), the Italian Society of Allergological, Environmental and Occupational Dermatology (SIDAPA), and the Italian Society of Allergy, Asthma and Clinical Immunology (SIAAIC). *Ital J Dermatol Venerol*. 2022;157:1-12.
26. Sidbury R, Davis DM, Cohen DE, et al. American Academy of Dermatology. Guidelines of care for the management of atopic dermatitis: section 3. Management and treatment with phototherapy and systemic agents. *J Am Acad Dermatol*. 2014;71:327-49.
27. Schmitt J, Schmitt N, Meurer M. Cyclosporin in the treatment of patients with atopic eczema - a systematic review and meta-analysis. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2007;21:606-19.
28. Drucker AM, Ellis AG, Bohdanowicz M, et al. Systemic immunomodulatory treatments for patients with atopic dermatitis: A systematic review and network meta-analysis. *JAMA Dermatol*. 2020;156:659-67.
29. Beck LA, Thaçi D, Hamilton JD, et al. Dupilumab treatment in adults with moderate-to-severe atopic dermatitis. *N Engl J Med*. 2014;371:130-9.
30. Blauvelt A, de Bruin-Weller M, Gooderham M, et al. Long-term management of moderate-to-severe atopic dermatitis with dupilumab and concomitant topical corticosteroids (LIBERTYAD CHRONOS): a 1-year, randomised, double-blinded, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet*. 2017;389:2287-303.
31. De Bruin-Weller M, Thaçi D, Smith CH, et al. Dupilumab with concomitant topical corticosteroid treatment in adults with atopic dermatitis with an inadequate response or intolerance to ciclosporin A or when this treatment is medically inadvisable: a placebo-controlled, randomized phase III clinical trial (LIBERTYAD CAFÉ). *Br J Dermatol*. 2018;178:1083-101.
32. Agache I, Akdis CA, Akdis M, et al. EAACI Biologicals Guidelines-dupilumab for children and adults with moderate-to-severe atopic dermatitis. *Allergy*. 2021;76:988-1009.
33. Thyssen JP, Vestergaard C, Deleuran M, et al. European Task Force on Atopic Dermatitis (ETFAD): treatment targets and treatable traits in atopic dermatitis. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2020;34:e839-42.

CRONICITÀ E COMPLIANCE NELL'INFIAMMAZIONE T2 NELL'ASMA GRAVE

Gabriella Guarnieri

*Dipartimento di Scienze Cardio-Toraco-Vascolari e Sanità Pubblica, Fisiopatologia Respiratoria
Azienda Ospedale Università di Padova*

Introduzione

L'asma bronchiale è una malattia delle vie aeree caratterizzata da infiammazione cronica, rimodellamento e iperreattività bronchiale aspecifica. È contraddistinta da notevole eterogeneità che riguarda la patogenesi, le manifestazioni cliniche, la gravità dei sintomi e la risposta ai trattamenti.¹ Interessa circa 300 milioni di persone nel mondo. La gravità dell'asma viene stimata sulla base del livello di trattamento necessario per controllare i sintomi e le riacutizzazioni. Il 3-5% circa della popolazione asmatica presenta un quadro clinico severo nonostante l'ottimizzazione della terapia inalatoria con steroidi e broncodilatatori.^{2,3} Il mancato controllo si traduce in un aumento di accessi in Pronto Soccorso, ricoveri ospedalieri e mortalità. I pazienti affetti da asma grave sono responsabili di circa il 50% del costo assistenziale per patologia.⁴ Nella pratica clinica la diagnosi è spesso tardiva e richiede il riconoscimento di fattori che devono essere ricercati e trattati quali l'aderenza alla terapia inalatoria, la corretta tecnica di inalazione, un corretto stile di vita (come la sospensione tabagica nel fumatore attivo, una dieta adeguata e un'attività motoria regolare nell'obeso) oltre alla ricerca e al trattamento delle comorbidità, che risultano impattanti sulla gravità e sul controllo dell'asma bronchiale.^{2,3,5}

Nell'era della medicina di precisione, l'integrazione tra genetica, biologia e caratteristiche cliniche ha portato a una migliore comprensione della patogenesi dell'asma grave con l'identificazione di due principali endotipi infiammatori: un endotipo T2 alto e uno T2 basso.⁶ La patologia asmatica può essere quindi suddivisa in:

1. asma allergico eosinofilo
2. asma allergico non eosinofilo
3. asma eosinofilo non allergico
4. asma non eosinofilo (o asma neutrofilico, paucigranulocitico o misto).

Le prime tre forme di asma sono caratterizzate da un'espressione elevata di citochine e cellule infiammatorie definite *T helper 2 cell*, che producono in particolare IL-4, IL-5, IL-13 e molte altre; invece, il quarto endotipo ha una bassa espressione di cellule infiammatorie di tipo Th2 e una prevalenza di cellule neutrofiliche.⁷ Queste citochine svolgono un ruolo centrale nei meccanismi fisiopatologici dell'asma, quali la produzione di muco, la sintesi di IgE, la fibrosi sottoepiteliale, il rimodellamento bronchiale e l'iperreattività bronchiale; inoltre, guidano il reclutamento di cellule effettrici, quali per esempio gli eosinofili, e sono coinvolte nella secrezione delle IgE da parte dei linfociti B in seguito all'esposizione degli allergeni.⁸ Alti livelli di eosinofili sono riscontrati nel 40-60% dei pazienti con asma grave, ed è ormai noto come tali cellule svolgano un ruolo chiave nella patogenesi dell'asma e come la loro riduzione nell'espettorato indotto e nel sangue sia associata a un miglior controllo di malattia e riduzione di ospedalizzazioni. La misurazione della concentrazione di ossido nitrico esalato (FeNO) rappresenta un altro

marcatore di infiammazione eosinofila. Alti livelli di FeNO, combinati a una valutazione funzionale polmonare, aumentano la probabilità di porre una corretta diagnosi di asma. Le ultime linee guida GINA³ confermano il ruolo del FeNO nella fenotipizzazione dell'asma grave eosinofilo e valori superiori a 20 ppb in pazienti con asma grave e in trattamento con alte dosi di CSI/LABA e di CSO possono essere predittivi di riacutizzazioni.⁹ Alcuni studi che riguardano la terapia con anti-IL-13 e anti-IgE mostrano l'utilità della periostina nella gestione dell'asma, indicando come i suoi livelli possano indicare una migliore risposta terapeutica.¹⁰ Mentre per i soggetti asmatici lievi la fenotipizzazione può risultare non prioritaria, essa assume un ruolo basilare negli asmatici gravi.

CASO CLINICO SIMULATO VIRTUALE

Si descrive il caso di una paziente 72enne, casalinga, non fumatrice. Atopica da lunga data (documentata sensibilizzazione ad acari della polvere, pollini di albero vari, composite). Conduce una vita regolare, non pratica attività sportiva; tuttavia, per quanto possibile, pratica della camminata. Comorbidità: rinosinusite polipoide cronica in scarso controllo terapeutico, cardiopatia ipertensiva; nel 2000 tachicardia parossistica sopraventricolare; nel 2015 artrite reumatoide; nel 2018 sindrome depressiva.

Prima diagnosi di asma nel 1999 quando in altra sede, dopo valutazione pneumologica, veniva consigliata una terapia con fluticasone/salmeterolo 25/250, 2 inalazioni per 2 volte/die, che la paziente ha assunto con discreta aderenza negli anni. Dal 2013 a giugno 2021 non ha più eseguito controlli; tuttavia, in questi anni ha riferito il ricorso ad almeno 3-4 cicli da 15 giorni all'anno di prednisone per riacutizzazione asmatica, associati ad antibiotico terapia. Non riferisce accessi al Pronto Soccorso o ricoveri per crisi asmatica in questo periodo.

Nel giugno 2021, per il progressivo aggravarsi negli ultimi 2 mesi della dispnea a riposo e alla comparsa di tosse stizzosa con espettorato schiumoso e iperpiressia da due giorni, la paziente si reca al Pronto Soccorso della nostra Sede. In tale circostanza gli indici di flogosi risultavano positivi, con un rialzo marcato della PCR. Alla HRCT torace: numerose strie e chiazze dense in parte confluenti in aree di consolidamento parenchimale con prevalenti aspetti infiammatori al lobo medio, lingua e basi, bronchiectasie nei campi medio-inferiori, non segni di scompenso cardiaco (Fig. 1 A,B).

In consulenza pneumologica la paziente riferiva dispnea da sforzo (grado 2 della scala mMRC), anosmia, ostruzione nasale persistente (VAS 5) e, negli ultimi giorni, anche rinorrea. Era sofferente e tachipnoica (FR 28 atti/min). All'auscultazione del torace il murmure vescicolare risultava ridotto diffusamente, erano presenti sibili e rantoli a medie bolle inspiratori-espiratori diffusi su tutto l'ambito polmonare.

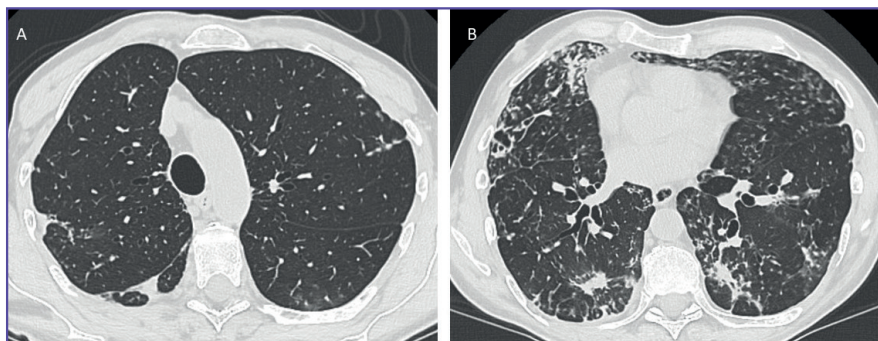


Figura 1 A e B. HRCT torace: numerose strie e chiazze dense in parte confluenti in aree di consolidamento parenchimale con prevalenti aspetti infiammatori al lobo medio, lingua e basi, bronchiectasie nei campi medio-inferiori.

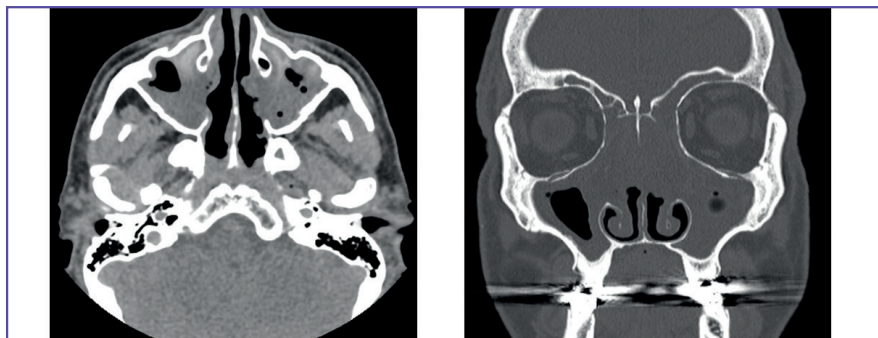


Figura 2 A e B. TC massiccio facciale: sinusopatia e poliposi massiva.

EGA arterioso in AA: pO_2 68,6 mmHg, pCO_2 34,8 mmHg, pH 7,46, Sat HbO₂ 94,7%, HCO₃⁻ 25,6 mmol/L, BE 0,9 mmol/L. La spirometria semplice con valori di FEV₁ 1,32 L (68% pred) e CV 2,03 L (87% pred), FEV₁/CV 65).

Sono stati prescritti: prednisone 25 mg a scalare per 2 mesi, levofloxacina 750 mg per 10 giorni; si è rimodulata la terapia inalatoria passando a beclometasone/formoterolo nexthaler 200/6 2+2 inalazioni/die, tiotropio bromuro respimat 2,5 mg 2 inalazioni/die, montelukast 10 mg 1 cp/die, lavaggi nasali con soluzione salina ipertonica, mometasone spray nasale 2 volte al dì, ebastina 1 cp/die, esomeprazolo 20 mg 1 cp/die per 2 mesi. Sono stati infine prescritti accertamenti biomorali di approfondimento, TC massiccio facciale, HRCT torace e visita pneumologica dopo 3 mesi.

Al controllo del 24 settembre 2021 la paziente riferiva un netto miglioramento clinico; aveva ripreso a fare lunghe camminate in pianura, accusando solo dispnea per sforzi moderati (grado 1 scala mMRC). Riferiva una completa aderenza a tutta la terapia prescritta, con ultima assunzione di steroide orale agli inizi di agosto.

Dagli accertamenti richiesti emergeva: ipereosinofilia (590 cell), IgE totali 1129 kU/L, alfa 1-antitripsina 1,21 g/L, IgE specifiche per *Dermatophagoides farinae* 1,40 kU/L e *pteronissinus* 3,50 kU/L, parietaria 21,3 kU/L, allergene maggiore dei pollini d'albero Bet v1 58 kU/L, ANCA e ENA negativi, FR 51 U/mL, anti-CCP 346 U/mL, PCR 0,5 mg/L. La TC torace era migliorata, con scomparsa pressoché totale delle aree di addensamento. La TC massiccio facciale confermava un quadro di sinusopatia e poliposi massiva, con sepoli ossei non più riconoscibili per probabile riassorbimento e lisi (Fig. 2 A,B). L'obiettività toracica era normale, SpO₂ 98%, FR 16 atti/min. ACT=14, VAS nasale=3, SNOT-22=59. Migliorata la spirometria: FEV₁ 1,52 L (78% pred), CV 2,19 L (94% pred), FEV₁/CV 69, FEV₁ post-BD +13 rispetto al basale, TLC 4,03 L (84% pred), DLCO 98% pred, FeNO 76,82 ppb.

Il quadro complessivo risultava migliorato, tuttavia la persistenza di valori aumentati del FeNO poteva essere correlata a un'aderenza terapeutica probabilmente non completa. Si è rivista la corretta procedura di inalazione dei due erogatori, è stata confermata la terapia in corso e si è continuato l'iter diagnostico.

Al controllo del 22 aprile 2022 la paziente ha riferito un discreto controllo clinico generale. Tuttavia, 2 mesi prima aveva presentato una riacutizzazione asmatica per cui aveva assunto ciclo di 15 giorni con prednisone e amoxicillina/clavulanico per 7 giorni. Dagli accertamenti prescritti risultava: dal punto di vista reumatologico, un quadro di artrite reumatoide in remissione, senza segni clinici e biomorali di artrite; dal punto di vista cardiologico, si concludeva per un buon compenso cardiocircolatorio e non alterazioni significative ecografiche; la densitometria ossea rilevava osteopenia. La valutazione ORL ha evidenziato un quadro di poliposi suboccludente (NPS=6), citologia nasale con significativa componente eosinofila (25%), PNIF ridotto (102 L/s) e ha posto l'indicazione a intervento chirurgico di ESS. L'obiettività toracica risultava sempre nella norma, SpO₂ 97%, ACT=18, VAS nasale=3, SNOT-22=55. Le prove funzionali respiratorie risultavano ulteriormente migliorate, con FEV₁ 1,63 L (85% pred), CV 2,30 L (100% pred), FEV₁/CV 71, TLC 4,67 L (98% pred), FeNO 45,6 ppb. La ricostruzione storica dell'andamento degli eosinofili nel sangue ha rilevato una persistente, seppur fluttuante, ipereosinofilia (Fig. 3).

In considerazione di tutti gli accertamenti eseguiti e della storia clinica della paziente, le è stato proposto di aggiungere una terapia con farmaco monoclonale anti-IL-4R.

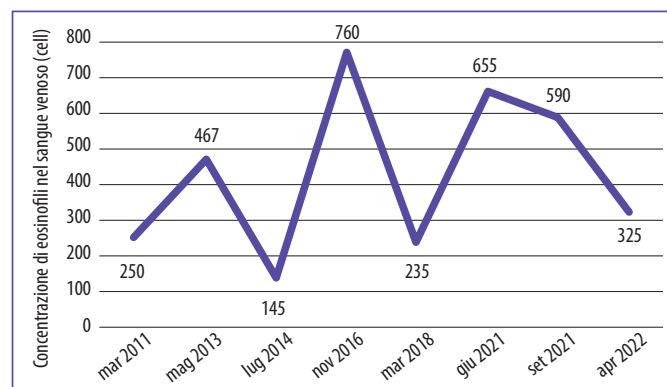


Figura 3. Andamento degli eosinofili ematici nel periodo marzo 2011-aprile 2022.

Conclusioni e commenti

Il caso esposto pone in evidenza numerose criticità nella scelta e gestione della terapia biologica dell'asma grave che emergono nell'esperienza *real life*: prima fra tutte la diagnosi tardiva, che determina la persistenza di un'inflammatione cronica delle vie aeree e porta al rimodellamento delle stesse; in secondo luogo, nella pratica clinica non è sempre netta la classificazione dei pazienti in uno specifico fenotipo ed endotipo, come nel caso della paziente che presenta un'eosinofilia e una sensibilizzazione ad allergeni perenni con rialzo delle IgE totali. L'anamnesi nel soggetto con asma grave è fondamentale, non solo al fine dell'identificazione dei casi, ma anche della verifica di altri aspetti spesso trascurati come la corretta assunzione dei farmaci, e in particolare la tecnica inalatoria,¹¹ il contesto sociale in cui vive il paziente e la ricerca di comorbidità.^{2,3} Numerose sono le patologie che entrano in diagnosi differenziale con l'asma, quali la disfunzione delle corde vocali, la granulomatosi eosinofila con poliangioite (EPGA), la tracheomalacia, lo scom-

penso cardiaco, o che si associano all'asma, come la sindrome delle apnee notturne, il reflusso gastroesofageo, la poliposi nasale e/o rinosinusite cronica. Il riconoscimento di queste esclude rispettivamente la diagnosi o ne aumenta la prognosi. Una terza criticità è la mancanza di biomarcatori utilizzabili nella *real life* che risultino dirimenti nelle decisioni terapeutiche. Le IgE totali, il FeNO e gli eosinofili presentano numerosi limiti e non rispecchiamo lo stato di flogosi del paziente, oltre a essere influenzati dalla terapia cortisonica. Un ulteriore aspetto da considerare nell'iter diagnostico-terapeutico dell'asma grave è definire l'obiettivo di cura per il singolo paziente, come ridurre l'assunzione di CSO e le esacerbazioni, migliorare la funzionalità respiratoria o la qualità di vita, agire sulle comorbidità. Il caso clinico descritto sottolinea l'importanza di un approccio olistico nella gestione dei pazienti affetti da asma grave associata a un endotipo T2. Si evidenzia, inoltre, la necessità di scoprire e validare un pool di biomarcatori in grado di facilitare la scelta terapeutica da parte dello pneumologo.

Bibliografia

1. Stokes JR, Casale TB, Characterization of asthma endotypes: implications for therapy. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2016;117:121-25.
2. Chung KF, Wenzel SE, Brozek JL, et al. International ERS/ATS guidelines on definition, evaluation and treatment of severe asthma. *Eur Respir J.* 2014;43:343-73.
3. www.ginasthma.gov.
4. Costa E, Caetano R, Werneck GL, et al. Estimated cost of asthma in outpatient treatment: a real-world study. *Rev Saude Publica.* 2018;52:27.
5. Holguin F, Cardet JC, Chung KF, et al. Management of severe asthma: an European Respiratory Society/American Thoracic Society guideline. *Eur Respir J.* 2020;55(1):1900588.
6. Lambrecht BN, Hammad H, Fahy JV, et al. The cytokines of asthma. *Immunity.* 2019;50(4):975-91.
7. Foster PS, Maltby S, Rosenberg HF, et al. Modeling TH2 responses and airway inflammation to understand fundamental mechanism regulating the pathogenesis of asthma. *Immunol Rev.* 2017;278(1):20-40.
8. Parulekar AD, Zuzana D, Hanania NA. Role of T2 inflammation biomarkers in severe asthma. *Curr Opin Pulm Med.* 2016;22(1):59-68.
9. Heffler E, Carpagnano GE, Favero E, et al. Fractional Exhaled Nitric Oxide (FeNO) in the management of asthma: a position paper of the Italian Respiratory Society (SIP/IRS) and Italian Society of Allergy, Asthma and Clinical Immunology (SIAAIC). *Multidiscip Respir Med.* 2020;15(1):36.
10. Simpson JL, Yang IA, Upham JW, et al. Periostin levels and eosinophilic inflammation in poorly-controlled asthma. *BMC Pulm Med.* 2016;16:67.
11. Wark PA, Hew M, Maltby S, et al. Diagnosis and investigation in the severe asthma clinic. *Expert rev respir Med* 2016;10(5):491-503.

LA RINOSINUSITE CRONICA CON POLIPOS NASALE: NUOVE CONOSCENZE FISIOPATOLOGICHE E TERAPEUTICHE

Andrea Ciofalo

Professore Associato in Otorinolaringoiatria, Università Sapienza, Roma

Introduzione

La rinosinusite cronica (CRS) è una malattia infiammatoria che riguarda circa il 10% della popolazione mondiale. Secondo la definizione delle linee guida EPOS 2020, la CRS è caratterizzata dall'infiammazione del naso e dei seni paranasali con la presenza di due o più sintomi, uno dei quali deve essere ostruzione, congestione, secrezione nasale, anteriore o posteriore, associata a dolore facciale o riduzione dell'olfatto. La sintomatologia deve persistere per almeno 12 settimane. Tradizionalmente la CRS si suddivide in due fenotipi: con poliposi (CRSwNP) e senza poliposi nasale (CRSSNP). Recenti studi hanno caratterizzato queste forme cliniche in 3 differenti endotipi, Tipo 1, Tipo 2 e Tipo 3, in base al ruolo prevalente delle citochine. T1 corrisponde a un endotipo a cellule di tipo 1 (Th1, NK, APC) e presenta aumento di IFN- γ ; il T2 a un endotipo con cellule di tipo 2 (Th2, eosinofili, mastociti, basofili) e IL-4, IL-5, IL-13; il T3 a un endotipo con cellule quali Th17 (linfociti B, neutrofili, cellule dendritiche) e IL-17A/F. Studi epidemiologici hanno dimostrato che la CRSwNP con infiammazione T2 è prevalente in Europa e in USA ed è in aumento in Asia, dove ancora predomina la forma neutrofila, facendo presagire un incremento futuro di questa forma patologica.¹⁻³

Infiammazione T2

Nella CRSwNP di Tipo 2 l'infiammazione è sostenuta dai linfociti Th2, dalle cellule dell'immunità innata ILC2 e dalle mast-cellule tramite la produzione di IL-4, IL-5 e IL-13. Altri fattori possono incrementare la flogosi T2 come le IgE policlonali, non correlate ad atopia, che sono in grado di reclutare eosinofili, e l'IL-9, che viene prodotta su stimolazione dell'enterotossina B dello *Streptococcus aureus*, spesso presente con ruolo di superantigene nella CRSwNP.^{4,5}

IL-5 è responsabile principalmente del richiamo degli eosinofili e dell'attivazione delle plasmacellule nei polipi nasali. IL-4 e IL-13 agiscono su alcuni meccanismi nella formazione dei polipi come la risposta delle IgE, l'indebolimento della barriera epiteliale, la produzione di muco, l'accumulo di fibrina e il rimodellamento della mucosa.⁶

Danno e rimodellamento della mucosa

La mucosa nasale è formata da epitelio pseudostratificato ciliato di tipo respiratorio. Gli elementi cellulari sono uniti saldamente tra loro da desmosomi, emidesmosomi e molecole di giunzione proteiche occludenti, formando così una barriera resistente agli agenti esterni. Il muco e l'attività ciliare permettono l'intrappolamento e l'allontanamento delle particelle organiche e inorganiche dalla

superficie naso-sinusale verso il rinofaringe. Agenti quali sostanze inquinanti, batteri, virus e allergeni destabilizzano l'integrità della mucosa favorendo il loro ingresso e inducendo la secrezione, da parte delle cellule epiteliali, di mediatori, quali la linfopoietina stromale timica (TSLP), IL-33 e IL-25, capaci di attivare le cellule Th2 e le ILC2 nella lamina propria, innescando il processo infiammatorio T2.^{7,8} È stato dimostrato nei pazienti con CRSwNP che, a causa di stimoli intrinseci ed estrinseci, vi sia una transizione mesenchimale dell'epitelio con abnorme produzione e riassorbimento anomalo di matrice extracellulare, deposizione di collagene, per attivazione del TGF- β , e alterazione dell'angiogenesi.^{9,10} Nella mucosa nasale di questi soggetti è stata dimostrata l'attivazione del fattore X della coagulazione, con formazione di trombina e poi di fibrina, e contemporaneo decremento del t-PA tale da impedire il degrado del coagulo fibrinoso.¹¹ Studi di Takabayashi hanno dimostrato che il reticolo di fibrina viene stabilizzato dal fattore XIII-A, un enzima prodotto dai macrofagi M2, riscontrati numerosi nei pazienti con CRSwNP, richiamati dalle citochine Th2, tra cui IL-4 e IL-13.^{12,13} L'insieme di questi eventi causa il rimodellamento della mucosa nasale, determinando la base per la formazione del polipo.

Clinica

I principali sintomi riferiti dai pazienti affetti da CRSwNP sono ostruzione e secrezione nasale, ipo- o anosmia, dolore facciale o cefalea. Il trattamento tradizionale, secondo le classiche linee guida EPOS, comprende l'uso di soluzioni saline, decongestionanti e cortisonici intranasali (CSIN), cicli di antibiotici e corticosteroidi orali (CSO) nelle fasi di riacutizzazione. Nei casi in cui persiste la malattia si rende necessario l'approccio chirurgico endoscopico dei seni paranasali (ESS) con lo scopo di asportare le masse polipoidi e quanto più possibile la mucosa infiammata, ampliare gli osti dei seni paranasali per migliorare la ventilazione e il drenaggio del muco. Nelle CRSwNP sostenute da infiammazione di tipo 2 vi è un alto rischio di recidiva; la somministrazione prolungata di CSIN ha dimostrato la capacità di controllare i sintomi valutando tramite questionari, come lo SNOT-22 *Visual Analogic Scale*, e ritardare la formazione di nuovi polipi senza particolari effetti collaterali.^{14,15} Cicli di CSO con vari dosaggi (15-100 mg/g) e di breve durata (10-15 giorni) sono utilizzati da vari autori, lasciando però perplessità sugli effetti collaterali, quali ipertensione, iperglicemia, squilibri elettrolitici, turbe umorali, che possono insorgere già dopo uno o due cicli di somministrazione annuale.¹⁶⁻¹⁸ L'insorgenza delle recidive rimane quindi il principale problema nel trattamento della CRSwNP. In una metanalisi eseguita su 45 studi, per un totale di 34.220 pazienti trattati con ESS, Loftus et al. hanno evidenziato che la percentuale di recidiva media è del 18,6% (IC: 14,1%-23,6%). Il valore percentuale aumenta per la presenza di fattori associati quali CRS fungina (28,7%), intolleranza ad acido acetilsalicilico (27,2%), asma (22,6%), ≥ 1 precedenti revisioni (26,4%) con mag-

gior tasso se trattati con “polipectomia” (26%) rispetto alla ESS (17%). Riguardo alle aree geografiche la percentuale di recidiva è risultata del 16,8% in Europa, del 19,1% in Nord America, del 14,9% in Asia e del 21,7% in Oceania.¹⁹

Patologie coesistenti

L'infiammazione di tipo 2 oltre che nella mucosa naso-sinusale si può attivare anche in altri tessuti, in particolare la mucosa bronchiale, il derma, la mucosa esofagea, e quindi può generare spesso nello stesso soggetto la presenza di più patologie sottese da infiammazione di tipo 2. Nella pratica clinica si osserva che circa il 50% dei pazienti affetti da CRSwNP soffrono anche di asma severo, il 17% di dermatite atopica, dal 10 al 64% da rinite allergica, il 26% da intolleranza ai FANS. Viceversa, il 30-45% dei pazienti con asma severo possono avere CRSwNP, mentre il 13% di quelli affetti principalmente da dermatite atopica presentano anche CRSwNP. La coesistenza di CRSwNP e asma, oltre a un livello peggiorativo della qualità di vita, comporta l'assunzione di maggiori quantità di CSO con i relativi effetti collaterali, che gravano su una maggiore spesa medica complessiva,²⁰ ma anche un più alto grado di recidive di poliposi e un maggior ricorso alla ESS, circa 3 volte superiore rispetto a chi è affetto solo da CRSwNP.^{19,21,22}

Nuove prospettive terapeutiche

La classificazione in fenotipi ed endotipi della CRS e gli studi sull'infiammazione di tipo 2, definendo il ruolo di IL-4, IL-5 e IL-13, degli eosinofili e delle IgE, hanno spinto la ricerca sugli anticorpi monoclonali (mAb) umani o umanizzati verso questi target, sul modello dei risultati ottenuti nei confronti dell'asma allergico.

Il primo mAb approvato da EMA e FDA per il trattamento della CRSwNP è stato l'anti-IL-4R α (dupilumab) che inibisce il legame di IL-4 e IL-13 al comune recettore. Dupilumab ha dimostrato, nello studio registrativo, un miglioramento rapido e sostenuto nel tempo della dimensione e del numero dei polipi, dei sintomi e dell'olfatto. Il miglioramento dell'olfatto è risultato statisticamente significativo già dal terzo giorno di osservazione, con il “loss of smell” score. Dupilumab ha inoltre ridotto la somministrazione di CSO e il ricorso alla chirurgia di revisione rispetto al gruppo controllo con placebo.^{23,24}

È stato approvato poi il mAb anti-IgE (omalizumab) i cui studi registrativi hanno stabilito che migliora il volume dei polipi nasali, rispetto a placebo, dopo 24 settimane e il perdurare del beneficio sintomatologico si mantiene fino a 52 settimane, riducendo la necessità di procedere chirurgicamente.²⁵

Il mAb anti-IL-5 (mepolizumab), già in uso per l'asma bronchiale, è stato approvato anche per il trattamento della CRSwNP e lo studio registrativo ha dimostrato il miglioramento sintomatologico in questi pazienti a 24 settimane, facendo notare nel proseguimento dello studio un beneficio maggiore nei pazienti con asma e poliposi rispetto a quelli con solo asma.²⁶

Una simile efficacia ha mostrato, in uno studio di fase III nella CRSwNP, anche il mAb antagonista del recettore IL-5R α (benralizumab).²⁷

CASO CLINICO SIMULATO VIRTUALE

Si riporta il caso clinico di un paziente di 59 anni affetto da CRSwNP. Questa patologia gli era stata diagnosticata due anni prima e, successivamente, era stato sottoposto a intervento chirurgico di ESS con asportazione dei polipi e ripristino della ventilazione rinosinusale. Dopo circa 1 anno dall'intervento al paziente sono ricomparsi sintomi di ostruzione e secrezione nasale con diminuzione dell'olfatto e cefalea; inoltre, lamentava sporadici episodi di lieve dispnea bronchiale. A seguito di visita otorinolaringoiatrica gli veniva diagnosticata, tramite endoscopia, recidiva di poliposi rinosinusale bilaterale, con punteggio NPS = 5, confermata dalla TC del massiccio facciale eseguita pochi giorni dopo, con Lund-Mckay score 18/24. Altri parametri clinici valutati sono stati: negatività allo *skin prick test* per allergeni inalanti; IgE totali 90 UI/mL; nessuna intolleranza a FANS; presenza del 10% di eosinofili alla citologia nasale; valore di eosinofilia ematica di 280/ μ L; anosmia all'esame olfattometrico identificativo (*Sniffin' Sticks* = 5/16); valore di picco di flusso inspiratorio (PNIF) di 105 L/min. La visita pneumologica con spirometria globale non ha rilevato patologia ostruttiva bronchiale. Nel questionario SNOT-22 il paziente totalizzava punteggio di 70, con particolare sofferenza relativa alla diminuzione dell'olfatto, della secrezione nasale e delle difficoltà di riposo notturno. I parametri clinici del paziente deponevano quindi per un endotipo infiammatorio T2.

In sede di counseling, veniva quindi discussa con il paziente la strategia terapeutica che allo schema classico, basato su CSO e CSIN ed eventuale nuova bonifica chirurgica tramite ESS, prospettava in alternativa l'utilizzo della prima terapia biologica che aveva superato l'iter registrativo per la CRSwNP, costituita dall'anticorpo monoclonale umano dupilumab. Dopo esauriente spiegazione su tutti i risvolti clinici di questo trattamento, il paziente accettava di sottoporsi alla somministrazione di dupilumab 300 mg, tramite 1 fiala autoiniettante ogni 14 giorni, associato a mometasone spray nasale (1 spruzzo per narice mattina e sera). Fin dal primo controllo, dopo due somministrazioni, il paziente riferiva miglioramento della respirazione e della secrezione nasale. Dopo 24 settimane, i parametri clinici hanno mostrato un netto miglioramento associato a piena soddisfazione del paziente. Dopo 52 settimane, i risultati clinici sono stati ancora migliori, compresa la TC di controllo con il Lund-Mckay score = 10. In tutto il periodo il paziente ha mostrato piena aderenza alla terapia riferendo come effetto collaterale solamente il rigonfiamento transitorio del punto di inoculazione del farmaco (Tab. 1).

Paz. CRSwNP uomo, 59 anni	Valori di base	Valori a 24 settimane	Valori a 52 settimane
NPS	5	2	2
Lund-Mckay score	18/24	----	10/24
PNIF	105 L/min	145 L/min	150 L/min
Spirometria globale	Nella norma	----	----
<i>Sniffin' Sticks</i> (identificativo)	5/16	13/16	14/16
Eosinofili ematici	280/μL	300/μL	320/μL
Eosinofili nasali	10%	4%	2%
IgE totali	90 UI/mL	83 UI/mL	92 UI/mL
SNOT-22	70	30	14

Tabella 1. Parametri del caso clinico di base, dopo 24 e 52 settimane.

Take home messages

- Le nuove conoscenze sul complesso meccanismo infiammatorio della CRSwNP, in cui prevale l'endotipo infiammatorio T2, ci consentono di avere un diverso approccio clinico riguardo il fenotipo di questa patologia e le eventuali patologie infiammatorie T2 coesistenti.
- Le nuove terapie biologiche ci permettono di bloccare direttamente alcuni dei passaggi chiave e centrali dell'infiammazione di tipo 2, dandoci modo di gestire al meglio la severità e la cronicità della malattia.
- Nei prossimi anni sarà sempre più importante sviluppare la ricerca sui numerosi mediatori dell'infiammazione, Th2 e non Th2, per effettuare la precisa endotipizzazione del paziente e la scelta personalizzata del farmaco biologico.

Bibliografia

- Xu Z, Huang Y, Delemarre T, et al. Advances in chronic rhinosinusitis in 2020 and 2021. *J Allergy Clin Immunol.* 2022;149(3):854-66.
- Wang X, Zhang N, Bo M, et al. Diversity of TH cytokine profiles in patients with chronic rhinosinusitis: a multicenter study in Europe, Asia, and Oceania. *J Allergy Clin Immunol.* 2016;138:1344-53.
- Stevens WW, Peters AT, Tan BK, et al. Associations between inflammatory endotypes and clinical presentations in chronic rhinosinusitis. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2019;7:2812-20.e3.
- Bachert C, Maurer M, Palomares O, Busse WW. What is the contribution of IgE to nasal polyposis? *J Allergy Clin Immunol.* 2021;147:1997-2008.
- Delemarre T, De Ruyck N, Holtappels G, et al. Unravelling the expression of interleukin-9 in chronic rhinosinusitis: a possible role for *Staphylococcus aureus*. *Clin Transl Allergy.* 2020;10:41.
- Takabayashi T, Kato A, Peters AT, et al. Excessive fibrin deposition in nasal polyps caused by fibrinolytic impairment through reduction of tissue plasminogen activator expression. *Am J Resp CritCare Med.* 2013;187:49-57.
- Kato A, Schleimer RP, Bleier BS. Mechanisms and pathogenesis of chronic rhinosinusitis. *J Allergy Clin Immunol.* 2022;149(5):1491-1503.
- Hong HY, Chen FH, Sun YQ, et al. Local IL-25 contributes to Th2-biased inflammatory profiles in nasal polyps. *Allergy.* 2018;73: 459-69.
- Bankova LG, Barrett NA. Epithelial cell function and remodeling in nasal polyposis. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2020;124:333-41.
- Van Bruene N, Derycke L, Perez-Novo CA, et al. TGF-beta signaling and collagen deposition in chronic rhinosinusitis. *J Allergy Clin Immunol.* 2009;124:253-9.e1-2.
- Shimizu S, Tojima I, Takezawa K, et al. Thrombin and activated coagulation factor X stimulate the release of cytokines and fibronectin from nasal polyp fibroblasts via protease-activated receptors. *Am J Rhinol Allergy.* 2017;31:13-8.
- Takabayashi T, Kato A, Peters AT, et al. Increased expression of factor XIII-A in patients with chronic rhinosinusitis with nasal polyps. *J Allergy Clin Immunol.* 2013;132:584-92.e4.
- Takabayashi T, Schleimer RP. Formation of nasal polyps: the roles of innate type 2 inflammation and deposition of fibrin. *J Allergy Clin Immunol.* 2020;145:740-50.
- Jankowski R, Klossek JM, Attali V, et al. Long-term study of fluticasone propionate aqueous nasal spray in acute and maintenance therapy of nasal polyposis. *Allergy.* 2009;64:944-50.
- Stjärne P, Olsson P, Alenius M. Use of mometasone furoate to prevent polyp relapse after endoscopic sinus surgery. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 2009;135:296-302.
- Van Zele T, Gevaert P, Holtappels G, et al. Oral steroids and doxycycline: two different approaches to treat nasal polyps. *J Allergy Clin Immunol.* 2010;125:1069-76.e4.
- Ecevit MC, Erdag TK, Dogan E, Sutay S. Effect of steroids for nasal polyposis surgery: a placebo-controlled, randomized, double-blind study. *Laryngoscope.* 2015;125:2041-5.
- Xu Z, Luo X, Xu L, et al. Effect of short-course glucocorticoid application on patients with chronic rhinosinusitis with nasal polyps. *World Allergy Organ J.* 2020;13:100131.
- Loftus CA, Soler ZM, Koochakzadeh S, et al. Revision surgery rates in chronic rhinosinusitis with nasal polyps: metaanalysis of risk factors. *Int Forum Allergy Rhinol.* 2020;10:199-207.
- Bhattacharyya N, Villeneuve S, Joish VN, et al. Cost burden and resource utilization in patients with chronic rhinosinusitis and nasal polyps. *Laryngoscope.* 2019;129(9):1969-75.
- Sella GCP, Tamashiro E, Sella JA, et al. Asthma Is the Dominant Factor for Recurrence in Chronic Rhinosinusitis. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2020;8(1):302-9.
- Albid I, Benítez P, Bernal-Sprekelsen M, et al. Nasal polyposis and its impact on quality of life: comparison between the effects of medical and surgical treatments. *Allergy.* 2005;60(4):452-8.
- Bachert C, Han JK, Desrosiers M, et al. Efficacy and safety of dupilumab in patients with severe chronic rhinosinusitis with nasal polyps (LIBERTY NP SINUS-24 and LIBERTY NP SINUS-52): results from two multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel-group phase 3 trials. *Lancet.* 2019;394:1638-50.
- Mullol J, Bachert C, Amin N, et al. Olfactory outcomes with dupilumab in chronic rhinosinusitis with nasal polyps. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2022;10(4):1086-95.e5.
- Gevaert P, Omachi TA, Corren J, et al. Efficacy and safety of omalizumab in nasal polyposis: 2 randomized phase 3 trials. *J Allergy Clin Immunol.* 2020;146:595-605.
- Howarth P, Chupp G, Nelsen LM, et al. Severe eosinophilic asthma with nasal polyposis: a phenotype for improved sinonasal and asthma outcomes with mepolizumab therapy. *J Allergy Clin Immunol.* 2020;145:1713-5.
- Bachert C, Han JK, Desrosiers MY, et al. Efficacy and safety of benralizumab in chronic rhinosinusitis with nasal polyps: a randomized, placebo-controlled trial. *J Allergy Clin Immunol.* 2022;149(4):1309-17.e12.

IL BAMBINO E I PERCHÉ, COME, DOVE E QUALI DELLA CRONICITÀ

Ilenia Panasiti

Specialista in Pediatria, Messina

Introduzione

L'OMS definisce le malattie croniche (MC) come "problemi di salute che richiedono un trattamento continuo durante un periodo di tempo da anni a decenni". Sono caratterizzate da:

- alterazione patologica non reversibile,
- eziologia multipla,
- lungo periodo di osservazione e cura.

Le MC costituiscono un problema di grande rilevanza sociale, ancor più se insorgono in età pediatrica, con un forte impatto negativo sulla qualità di vita (QoL) del bambino e della sua famiglia.

La loro incidenza è del 10-30% nei bambini, a seconda dei criteri utilizzati, e rappresentano un fenomeno in continua crescita. Esempi sono il diabete mellito, la fibrosi cistica, la celiachia, l'asma, la dermatite atopica. L'incremento più preponderante si è registrato per le malattie allergiche a partire dal 1960, inizialmente solo nei Paesi industrializzati per poi coinvolgere anche i Paesi in via di sviluppo.

Perché le malattie allergiche sono aumentate?

Sappiamo che lo sviluppo di allergie è dovuto all'interazione di fattori genetici e ambientali, ma il loro incremento è avvenuto in tempi troppo brevi da essere giustificato dai primi. L'aumento delle nascite con parto cesareo, l'uso degli antibiotici, i cambiamenti dello stile di vita del "benessere", la sedentarietà e la diffusione dell'obesità, che interessa oltre il 9% dei bambini italiani, giocano il ruolo più significativo. Una delle ipotesi avanzate fu proposta agli inizi degli anni '90 e prese il nome di *ipotesi igienica*, secondo la quale il miglioramento delle condizioni igienico-sanitarie ha ridotto il contatto durante l'infanzia con microrganismi patogeni a effetto protettivo sullo sviluppo di allergie. L'*ipotesi dei vecchi amici* suggerisce invece che alcune specie microbiche con minore effetto protettivo si siano co-evolute insieme agli uomini, predisponendoli a sviluppare varie condizioni infiammatorie. Un'altra ipotesi è quella della *biodiversità*, secondo cui la ridotta biodiversità dei microrganismi della normale flora batterica riduce l'effetto protettivo sulle patologie allergiche.

Minimo comune denominatore è dunque il microbiota che, alterato dall'occidentalizzazione dello stile di vita, è responsabile della disfunzione delle barriere epiteliali, siano esse cutanee, intestinali o respiratorie, divenute maggiormente permeabili dai batteri superficiali. Essi traslocano a livello inter- e sub-epiteliale, determinando una condizione di infiammazione di tipo 2 responsabile dello sviluppo di allergie e di patologie croniche quali asma, dermatite atopica, rinite allergica, rinosinusite cronica, esofagite eosinofila.

Come cambia la vita di un bambino affetto da una malattia cronica?

La diagnosi di una MC costituisce di per sé una fonte di stress acuto per un bambino, sia diretta sia indiretta, essendo l'oggetto di ansie e preoccupazioni di tutta la famiglia. Inoltre, allo stress acuto seguirà poi, inesorabilmente, quello cronico relativo alla gestione della MC in termini di limitazione delle normali attività quotidiane, alterate dal fastidio/dolore/disagio dei sintomi, dalle frequenti visite ambulatoriali, ospedalizzazioni, necessità di ricorrere a uno o più farmaci.

Nella pratica quotidiana questo si traduce in malessere, giorni di scuola mancanti, scarso profitto scolastico, alterazioni del sonno, disagio emotivo, sintomi depressivi, ansia, aggressività, problemi comportamentali che, con un circolo vizioso, determinano ulteriore stress, esacerbando la patologia di base. Se un bambino asmatico non riesce a tirare in porta perché ha il fiato corto ed è costretto a interrompere il gioco, o se una grave dermatite atopica interessa il volto di un'adolescente, ecco che una MC è in grado di limitare fortemente le normali attività quotidiane con un notevole impatto negativo soprattutto sulla sfera psicologica.

I bambini con MC hanno un rischio maggiore di sviluppare problemi psichici rispetto ai loro coetanei sani, ma la loro capacità di risposta a un'alterazione cronica del proprio stato di salute dipende dall'età in cui questa esordisce, nonché dal loro stadio di sviluppo psico-cognitivo. Nella prima infanzia si determinerà una risposta differente rispetto all'età scolare o adolescenziale, con altrettante diverse conseguenze sulla crescita, sia in termini di parametri auxologici sia sullo sviluppo psicologico. Studi recenti dimostrano come i bambini al di sotto degli 8 anni abbiano un buon grado di soddisfazione della propria QoL, assimilabile a quello dei coetanei, seppur questi dati siano stimati con molte limitazioni per la mancanza di strumenti validati. Bambini di età pari o superiore agli 8 anni hanno una più scarsa QoL, mentre ancora più negativa è la percezione del proprio stato di salute in età adolescenziale.

Dove intervenire per migliorare la QoL di un bambino con malattia cronica?

La diagnosi di una MC in età pediatrica coinvolge inevitabilmente tutti i componenti della famiglia. Uno stato disagio dei genitori in un clima di pensieri catastrofici e preoccupazioni può portare a cambiamenti nella struttura familiare, nervosismi, liti coniugali, insoddisfazione, perdita di lavoro, con peggioramento dello stato di salute del bambino e dei fratelli. È stato visto infatti come lo sviluppo di depressione, ansia, aggressività, senso di colpa e isolamento, insieme a scarso rendimento scolastico e autostima, siano più comuni nei fratelli di bambini con MC rispetto ai fratelli di bambini sani.

L'intervento principale deve essere svolto all'interno del nucleo familiare. È fondamentale che almeno uno dei componenti si assuma

direttamente o indirettamente il ruolo di caregiver, ovvero di colui che si occupa responsabilmente della gestione domiciliare del bambino, garantendone la corretta aderenza al trattamento farmacologico. Non meno importanti gli altri componenti della famiglia che dovranno lavorare quotidianamente per costituire una squadra vincente per il raggiungimento del benessere collettivo.

Compito del medico è quello di identificare il caregiver, istruirlo adeguatamente e accertarsi della sua capacità di comprensione, percepire i segnali di una cattiva gestione, intervenire e proporre, lì dove appare necessario, un adeguato supporto psicologico. Le evidenze dimostrano come idonei livelli di istruzione del caregiver migliorino la salute del bambino con MC. Di contro i bambini i cui caregiver hanno una scarsa alfabetizzazione hanno il doppio delle probabilità di ricorrere ad assistenza sanitaria. Genitori con basso livello di istruzione hanno maggiori probabilità di ritenere “scarso” lo stato di salute del proprio figlio, allorché si trovi in una situazione di controllo della MC.

Quali strategie per migliorare la QoL di un bambino con malattia cronica?

La cultura dell’assistenza delle MC, il cosiddetto *self-care*, è poco diffusa in età evolutiva. L’approccio “adultocentrico” è ancora molto frequente e spesso le patologie croniche pediatriche, così come quelle del giovane adulto, non vengono gestite in ambienti multidisciplinari dedicati. Non bisogna inoltre trascurare che il periodo di transizione dell’età puberale crea ulteriori criticità nell’accettazione e nella gestione della propria condizione. Appare dunque necessario attuare per tempo strategie adeguate che abbiano un’influenza diretta sulla fonte di stress e, indirettamente, vadano a fortificare la capacità del bambino di reagire e adattarsi a esso.

È fondamentale l’azione di una squadra multidisciplinare composta dal medico o dai medici specialisti, in relazione alla complessità della patologia, dal pediatra di famiglia, dall’infermiere, dal dietologo e dallo psicologo. Il team ospedale/territorio dovrebbe integrarsi e cooperare promuovendo prima di tutto comportamenti di uno stile di vita sano per il bambino e la sua famiglia. Significa quindi incoraggiare una corretta educazione alimentare e una costante attività fisica per ottenere il controllo del peso e delle complicanze sistemiche dell’obesità. È raccomandato ridurre la sedentarietà tramite lo sport, assecondando le inclinazioni e i desideri personali del bambino, a meno di controindicazioni specifiche. Prove dirette dimostrano che il gioco, in forma di terapia ludico-sportiva o psico-comportamentale, in singolo o in gruppo, tradizionale o tramite tecnologie interattive, sia un’essenziale valvola di sfogo, uno strumento che può accompagnare il bambino dalle fasi di comunicazione e accettazione della diagnosi, al supporto di procedure o trattamenti dolorosi, all’ottenimento di una sana resilienza.

Infine, la telemedicina, che con l’avvento della pandemia da Covid-19 ha avuto massimi diffusione e sviluppo, può costituire una risorsa che il medico non deve sottovalutare, poiché permette di interferire in maniera meno invasiva nella routine quotidiana del bambino, dunque ridotte visite di controllo, minori assenze da scuola o dallo sport, minori per-

messi da lavoro dei genitori, minore stress familiare.

I bambini e i ragazzi di oggi affetti da MC rappresentano gli adulti di domani affetti da MC. Pertanto, un approccio al *self-care* instaurato in età infantile attraverso i genitori e poi opportunamente adattato nel corso della crescita, rappresenta un garante di salute nel tempo, che il pediatra deve a tutti i costi promuovere, nonostante la patologia di base.

CASO CLINICO SIMULATO VIRTUALE

Una paziente di 16 anni, sensibilizzata agli acari, affetta da epilessia giovanile mioclonica e rinite allergica dall’età di 12 anni, presenta una DA grave dal 3° mese di vita che, a causa di ricorrenti riacutizzazioni e impetiginizzazioni, ha necessitato di frequenti ricoveri per ottenere il controllo della patologia. Dai 12 anni la paziente ha presentato un ingravescente peggioramento dell’eczema, soprattutto al volto e al collo, prurito notturno incoercibile, disturbi del sonno con frequenti risvegli, necessità di effettuare ripetute docce fredde, disturbi dell’umore di tipo depressivo, ansia, rifiuto dell’alimentazione, severo disagio socio-relazionale con ripetute assenze scolastiche e scarso rendimento, fino alla bocciatura. All’età di 15 anni, in assenza di un adeguato controllo clinico con le terapie convenzionali di I, II e III livello (cosmesi cutanea, corticosteroidi topici e sistemici, inibitori topici della calcineurina, antibioticotopia topica e sistemica, bendaggi tramite *Wet Wrap therapy*, immunoterapia per acari, immunosoppressori sistemici, ovvero ciclosporina, sospesa per la comparsa di ipertensione arteriosa, antistaminici di I, II e III generazione, cure termali presso le terme di Comano, supporto psicologico) avviava terapia con farmaco biologico dupilumab. Anticorpo monoclonale rivolto contro il recettore IL-4Ra che blocca l’attività di IL-4 e IL-13, dupilumab è il primo biologico approvato per il trattamento della DA moderata-grave in pazienti di età >6 anni. La paziente avviava dupilumab a una posologia di 600 mg s.c., e poi alla dose di 300 mg s.c. ogni 14 giorni. Dopo i primi 3 mesi di trattamento si otteneva la remissione clinica dell’eczema (EASI 2,9 vs 49,5), dei disturbi del sonno (NRS 0 vs 10) e del prurito (NRS 7 vs 10) (Fig. 1A, 1B).

Oggi la paziente prosegue la terapia, con grande beneficio clinico e psichico, ridotte riacutizzazioni, buon rendimento scolastico, ha riacquisito la fiducia in sé e negli altri con miglioramento della sua capacità di relazionarsi con coetanei e familiari.



Figura 1. A: eczema a volto, collo, tronco, pieghe antecubitali prima dell’inizio di dupilumab. **B:** eczema a volto, collo, pieghe antecubitali 3 mesi dopo l’inizio di dupilumab.

Take home messages

- Le MC interessano circa il 10-30% della popolazione pediatrica.
- L'occidentalizzazione dello stile di vita ha alterato il microbiota, comportando la disfunzione delle barriere epiteliali e infiammazione di tipo 2.
- La diagnosi di MC costituisce uno stress acuto per il bambino, cui seguirà quello cronico relativo alla gestione della MC, con alterazione della routine quotidiana.
- Il medico deve identificare un caregiver, istruirlo e accertarsi della sua capacità di comprensione, garantendo l'aderenza alla terapia.
- Il team ospedale/territorio deve cooperare e promuovere uno stile di vita sano per tutta la famiglia, sfruttando le risorse della telemedicina.

BIBLIOGRAFIA

- Agache I, Akdis CA, Akdis M, et al. EAACI Biologicals Guidelines-dupilumab for children and adults with moderate-to-severe atopic dermatitis. *Allergy*. 2021;76(4):988-1009.
- Akdis CA. Does the epithelial barrier hypothesis explain the increase in allergy, autoimmunity and other chronic conditions? *Nat Rev Immunol*. 2021;21(11):739-51.
- Blackwell CK, Elliott AJ, Ganiban J, et al. General Health and Life Satisfaction in Children With Chronic Illness. *Pediatrics*. 2019;143(6):e20182988.
- Compas BE, Jaser SS, Dunn MJ, et al. Coping with chronic illness in childhood and adolescence. *Annu Rev Clin Psychol*. 2012;8:455-80.
- Didsbury MS, Kim S, Medway MM, et al. Socio-economic status and quality of life in children with chronic disease: A systematic review. *J Paediatr Child Health*. 2016;52(12):1062-9.
- Dinleyici M, Çarman KB, Özdemir C, et al. Quality-of-life Evaluation of Healthy Siblings of Children with Chronic Illness. *Balkan Med J*. 2019;37(1):34-42.
- Kramer N, Nijhof SL, van de Putte EM, et al. Role of parents in fatigue of children with a chronic disease: a cross-sectional study. *BMJ Paediatr Open*. 2021;5(1):e001055.
- Ministero della Salute 2016. Piano nazionale della cronicità. Visto in: https://www.salute.gov.it/portale/documentazione/p6_2_2_1.jsp?lingua=italiano&id=2584.
- Nijhof SL, Vinkers CH, van Geelen SM, et al. Healthy play, better coping: the importance of play for the development of children in health and disease. *Neurosci Biobehav Rev*. 2018;95:421-29.
- Paller AS, Siegfried EC, Thaçi D, et al. Efficacy and safety of dupilumab with concomitant topical corticosteroids in children 6 to 11 years old with severe atopic dermatitis: A randomized, double-blinded, placebo-controlled phase 3 trial. *J Am Acad Dermatol*. 2020;83(5):1282-93.
- Riegel B, Jaarsma T, Strömberg A. A middle-range theory of self-care of chronic illness. *ANS Adv Nurs Sci*. 2012;35(3):194-204.
- Riegel B, Moser DK. Self-care: An Update on the State of the Science One Decade Later. *J Cardiovasc Nurs*. 2018;33(5):404-7.
- Wollenberg A, Christen-Zäch S, Taieb A, et al. ETFAD/EADV Eczema task force 2020 position paper on diagnosis and treatment of atopic dermatitis in adults and children. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2020;34(12):2717-44.

ORTICARIA CRONICA: EZIOPATOGENESI E INFIAMMAZIONE DI TIPO 2

Silvia Mariel Ferrucci^a, Simona Tavecchio^b

^aFondazione IRCCS Ca' Granda Ospedale Maggiore Policlinico di Milano

^bDipartimento di Fisiopatologia medico-chirurgica e dei trapianti, Università degli Studi di Milano

Unità Operativa di Dermatologia, Fondazione IRCCS Ca' Granda Ospedale Maggiore Policlinico di Milano

Inquadramento del disturbo

L'orticaria è una patologia infiammatoria caratterizzata dalla comparsa di pomfi pruriginosi, angioedema, o entrambi.¹ È una condizione molto comune: la maggior parte delle persone presenta un episodio di orticaria acuta nel corso della vita, in particolare dopo contatto con piante urticariogene (ad esempio, ortica) o animali (ad esempio, meduse). La prevalenza dell'orticaria acuta è superiore al 20%;² tale forma raramente evolve verso una forma di orticaria cronica.

L'orticaria cronica (OC) viene definita, secondo linee guida internazionali vigenti,¹ come la persistenza di lesioni pomfoidi e/o angioedema per più di 6 settimane. L'OC si suddivide a sua volta in una forma spontanea (OCS), senza un evidente stimolo scatenante, e una forma inducibile (OCindu), nella quale si può riconoscere uno stimolo scatenante come sfregamento, pressione, caldo, freddo, vibrazione o esposizione a radiazioni ultravioletti. Nell'OC colinergica il fattore scatenante è il riscaldamento della cute in maniera passiva o per esercizio fisico.¹ La prevalenza dell'OCS è stimata essere intorno all'1%, sia nell'età adulta sia in età pediatrica.² L'OCS si può manifestare a ogni età, insorge più frequentemente tra i 20 i 40 anni e, in particolare, nelle donne, che sono colpite 2 o 3 volte più spesso degli uomini.^{2,3}

I pomfi sono lesioni eritemato-edematose rilevate, hanno una breve durata e regrediscono nell'arco delle 24 ore senza esiti. In genere sono pruriginosi, ma possono essere associati a bruciore e/o dolore. L'angioedema è invece un gonfiore che si sviluppa velocemente per edema del derma profondo e del sottocute. Interessa più frequentemente il volto (palpebre, labbra), ma può coinvolgere i padiglioni auricolari, le mani, i piedi e/o i genitali.

Nella maggior parte dei pazienti con OCS moderata/grave le lesioni si verificano quasi tutti i giorni,⁴ disturbando il sonno e lo svolgimento delle attività quotidiane. Inoltre, l'attività di malattia può cambiare marcatamente nel tempo nello stesso paziente, con periodi di settimane e mesi in cui non si verificano sintomi. In alcuni pazienti, fattori scatenanti non specifici come lo stress o le infezioni possono sporadicamente portare all'esacerbazione dell'OCS.

La maggior parte delle OCS regredisce spontaneamente in un periodo variabile di tempo che va dai 2 ai 5 anni;⁵ In circa un 20% dei pazienti la malattia persiste per più di 5 anni.

Oltre all'impatto visivo dei pomfi e dell'angioedema, la qualità di vita dei pazienti affetti da OC è sostanzialmente ridotta, soprattutto a causa del prurito, che interferisce con il riposo notturno, le attività quotidiane, l'interazione sociale, la produttività lavorativa e il benessere emotivo.⁶ Inoltre, ha un elevato impatto socio-e-

conomico sia per i costi diretti (farmaci e visite mediche) sia per i costi indiretti (assenza o efficienza ridotta durante il lavoro).^{7,8}

Trattamento

Non esiste, ad oggi, un trattamento risolutivo per l'OC, e tutte le opzioni raccomandate nelle linee guida¹ hanno come obiettivo la remissione completa di segni e sintomi. Gli antistaminici anti-H₁ di seconda generazione, a dose standard, sono le terapie di prima linea; in caso di insuccesso è raccomandato l'aumento della dose dell'anti-H₁ fino 4 volte rispetto alla dose standard. Una revisione sistematica e una metanalisi hanno riportato che solo il 39% dei pazienti con OCS risponde a dosi standard di anti-H₁ di seconda generazione e il 63% dei pazienti non rispondenti migliora con l'aumento della dose.⁹

Se non si ha risposta in circa 2-4 settimane o prima, se i sintomi sono importanti, si passa alla seconda linea che prevede la terapia con omalizumab in aggiunta all'antistaminico non sedativo di seconda generazione. Omalizumab è un anticorpo monoclonale umanizzato anti-IgE, che rimane il pilastro del trattamento dell'OC resistente agli antistaminici H₁ di seconda generazione. L'introduzione di omalizumab come terapia aggiuntiva agli anti-H₁ ha notevolmente migliorato le possibilità terapeutiche e la qualità di vita sia per i pazienti sia per i medici che si occupano di questa malattia cronica.¹⁰⁻¹² Tuttavia, in caso di insuccesso terapeutico nelle nuove linee guida è raccomandato l'aumento del dosaggio, fino a 600 mg, o la riduzione dell'intervallo a 2 invece di 4 settimane. Strategie che, secondo alcuni autori, portano a un'una netto/a miglioramento/remissione dell'OC in alcuni pazienti.¹³

Comunque, esistono pazienti affetti da OC che non rispondono, presentano una risposta lenta o che non tollerano omalizumab. Il passaggio quindi alla terza linea prevede l'utilizzo di ciclosporina in aggiunta agli anti-H₁, farmaco che richiede l'esecuzione di esami ematochimici e strumentali prima dell'inizio della terapia e uno stretto monitoraggio durante la terapia per identificare possibili effetti collaterali. È un farmaco spesso efficace, soprattutto nei pazienti con un test di rilascio di istamina da parte dei basofili positivo,¹⁴ ma a volte tale terapia non è ben tollerata o deve essere interrotta a causa di eventi avversi. Ciclosporina è generalmente usata per brevi periodi, anche se il trattamento a lungo termine a basse dosi è stato riportato in letteratura come sicuro ed efficace.¹⁵ Nelle linee successive troviamo altri immunosoppressori e altre terapie non specifiche. Di conseguenza, sono necessarie ulteriori opzioni di trattamento alternative e mirate, sicure ed efficaci per la gestione nel lungo termine di questa complessa malattia. Le nuove conoscenze sull'eziopatogenesi hanno portato allo sviluppo di

nuove molecole attualmente in fase di sviluppo.^{16,17} Inoltre, l'utilizzo *off-label* di molecole utilizzate in altre patologie croniche ha permesso di identificare farmaci potenzialmente efficaci nell'OC. In effetti dupilumab, mepolizumab e benralizumab possono essere efficaci in questa patologia e sono attualmente in sperimentazione clinica per la OCS. Sono in corso altri studi con nuove molecole: nuovi anticorpi anti-IgE (ligelizumab e UB-221), antagonista di CRTH2, anticorpo monoclonale contro Siglec-8 (AK002), inibitori BTK (fenebrutinib, rizalbrutinib e LOU064), inibitore della TSLP e un inibitore di SYK. In futuro altre molecole dovrebbero essere sviluppate, dirette contro molti bersagli promettenti recentemente identificati e caratterizzati, tra cui MRGPRX2; H4R; C5a e il suo recettore; i recettori inibitori dei mastociti diversi da Siglec-8, IL-33, IL-25 e SCF.

Comprendere quindi la fisiopatologia dell'orticaria cronica è importante per l'identificazione di potenziali target terapeutici. I mastociti giocano un ruolo fondamentale nell'eziopatogenesi: in effetti i pomfi e l'angioedema sono dovuti alla degranolazione dei mastociti cutanei e agli effetti dell'istamina e di altri mediatori pro-infiammatori rilasciati.¹⁸ I mastociti cutanei sono principalmente localizzati intorno ai vasi sanguigni e ai nervi sensoriali,³ sia nel derma papillare superiore sia nel derma profondo e nel sottocute. Quando i mastociti vengono attivati scaricano i granuli citoplasmatici che contengono istamina, proteasi e altri mediatori dell'infiammazione. Tali mediatori chimici sono in grado di attivare i nervi sensoriali cutanei causando sintomi come prurito, bruciore e dolore, di causare vasodilatazione con comparsa di eritema ed ipertermia e di indurre lo stravasamento di plasma dai vasi sanguigni portando allo sviluppo di edema con reclutamento di basofili, neutrofili, eosinofili e di altre cellule immunitarie.

Nei pazienti con OCS, la degranolazione dei mastociti cutanei non è dovuta alla classica attivazione allergica (legame degli allergeni ambientali alle IgE specifiche legate ai recettori IgE della superficie cellulare). I mastociti sono degranulati da autoanticorpi, compresi gli autoanticorpi IgG contro IgE o il suo recettore, FcεRI,^{19,20} e autoanticorpi IgE diretti contro autoantigeni come la tireoperossidasi (TPO).²¹

Il pomfo, quindi, è caratterizzato da edema dermico, vasodilatazione e un infiltrato misto perivascolare composto prevalentemente da linfociti CD4+ con un numero variabile di monociti, neutrofili, eosinofili e basofili, simile alle reazioni cutanee in tarda fase mediate da allergeni, ma il profilo delle citochine è caratterizzato da un aumento in IL-4, IL-5 e interferone-gamma, che è suggestivo di una risposta mista Th1/Th2.²²⁻²⁴ È stato evidenziato che le citochine che promuovono un profilo Th2 dell'infiammazione, come IL-33, IL-25 e linfopoietina timica stromale (TSLP), sono aumentate in OCS nella cute lesionale, ma non in quella sana.²² I marcatori vascolari, con infiltrazione di eosinofili e neutrofili, sono dominanti nella pelle lesionale, mentre gli eosinofili e i cambiamenti microvascolari persistono nella cute non lesionale rispetto ai controlli sani.²⁵ Le biopsie della cute lesionale e non lesionale di pazienti con OCS mostrano una sovraregolazione dei mediatori solubili e delle molecole di adesione, il che è indicativo di un'attivazione immunologica diffusa che potrebbe abbassare la soglia di degranolazione dei mastociti agli stimoli scatenanti.²⁶⁻²⁸ Alcuni autori suggeriscono che l'OCS è un *disordine infiammatorio immunomediato* che coinvolge un evento di attivazione immunologica in seguito all'esposizione a un trigger esogeno o endogeno modificato (come autoanticorpi funzionali), in presenza di fattori di suscettibilità (per esempio

stress, esposizioni a patogeni).²⁹

La cascata infiammatoria nell'OCS può essere modulata da una rete di chemochine e citochine alterata ed è attribuita alla disregolazione immunitaria come conseguenza di un'alterazione dell'immunità innata e adattativa.²⁸

I meccanismi attraverso i quali i mastociti cutanei vengono attivati per indurre l'orticaria nell'OCS non sono ancora completamente compresi. È ampiamente accettato che l'OCS sia dovuta a meccanismi autoimmuni/meccanismi autoimmuni e autoreattivi in alcuni pazienti.

Nell'OCS, che è frequentemente associata all'autoimmunità tiroidea, sono stati descritti anticorpi IgE anti-mieloperossidasi e più di 200 autoantigeni riconosciuti dalle IgE, tra cui IgE anti-IL-24; l'IL-24 ha dimostrato di attivare i mastociti dopo pre-incubazione con siero di pazienti IgE-anti-IL-24 positivi.³⁰

L'inibizione della segnalazione di IL-4 e IL-13 e della produzione di IgE può essere benefica per i pazienti con OC. I livelli di IL-4 e/o IL-13 sono elevati nel siero dei pazienti con OCS.³¹ Inoltre, i campioni di biopsia cutanea di pazienti con OCS mostrano un aumento del numero di cellule che esprimono IL-4 a livello di mRNA.²⁹

CASO CLINICO SIMULATO VIRTUALE

Paziente di sesso femminile, di 54 anni di età che soffre di orticaria cronica spontanea da circa 24 anni. L'orticaria si manifestava ciclicamente nel corso degli anni. Inizialmente effettuava terapia con antistaminici con parziale e momentaneo beneficio finché l'orticaria regrediva spontaneamente in circa un anno.

Circa 12 anni fa la paziente ha avuto una recidiva dell'orticaria che non ha risposto alla terapia antistaminica e che persisteva per più di un anno. In tale occasione aveva assunto cetirizina, ebastina e rupatadina anche a dosi alte (fino a 4 volte la dose standard) con scarso beneficio. In tale periodo la paziente si è recata più volte presso il pronto soccorso per episodi di riacutizzazione associati spesso ad angioedema del volto (labbra o palpebre). Veniva, quindi, trattata con steroidi sistemici e spesso dimessa con prednisone 25 mg/die o metilprednisolone 16 mg/die a scalare nell'arco di 20 gg circa associato alla terapia antistaminica. Tale terapia portava a parziale miglioramento con recidiva alla sospensione.

La paziente è stata visitata quindi presso il nostro Centro, ha eseguito esami ematochimici per screening in orticaria che evidenziavano un aumento del D-dimero, degli indici di flogosi e aumento delle IgE totali. Inoltre, è stata eseguita una *punch* biopsia cutanea per esecuzione di esame istologico che confermava la diagnosi clinica di orticaria. Dall'anamnesi si evinceva polisensibilizzazione ad aeroallergeni con minime manifestazioni di rinite stagionale e pregressa mastectomia sinistra per adenocarcinoma mammario (circa 6 anni prima).

Dopo visita collegiale con il collega oncologo e dato che la paziente rispondeva solo alla terapia steroidea, si decideva di intraprendere terapia con ciclosporina al dosaggio di 3 mg/kg/die con stretto monitoraggio. La paziente è stata messa in follow up con esami ematochimici e strumentali prima e durante la terapia, che è durata circa 3 mesi e che ha portato a remissione dell'orticaria.

Negli anni si sono verificate altre 4 recidive che sono state trattate con ciclosporina, sempre al dosaggio di 3 mg/kg/die per un

periodo di 3-5 mesi. Nel 2016, in seguito a una recidiva, ha intrapreso terapia con omalizumab 300 mg ogni 4 settimane per un ciclo di 6 mesi + un successivo ciclo di 5 mesi per parziale recidiva. Tale ciclo ha portato a remissione, con successive recidive nel 2018 e nel 2019, in cui è stata trattata con omalizumab.

Un'ulteriore recidiva si è verificata a luglio 2021: eseguiva terapia con omalizumab a 300 mg ogni 4 settimane per 6 mesi

senza beneficio. A questo punto, dato il *background* atopico della paziente, si potrebbe pensare a una scelta terapeutica mirata al controllo dei protagonisti dell'infiammazione di tipo 2 con l'obiettivo di ottenere un completo controllo dei segni e dei sintomi, stabilizzando l'orticaria nel lungo termine e migliorando, quindi, la qualità di vita della paziente, gravemente deteriorata da questa malattia che continua a ricomparire nella sua vita condizionando ogni sua scelta.

Bibliografia

1. Zuberbier T, Abdul Latiff AH, Abuzakouk M, et al., The international EAACI/GA2LEN/EuroGuiDerm/APAAACI guideline for the definition, classification, diagnosis, and management of urticaria. *Allergy*. 2022;77(3):734-66.
2. Maurer M, Weller K, Bindslev-Jensen C, et al. Unmet clinical needs in chronic spontaneous urticaria: a GA(2)LEN task force report. *Allergy*. 2011;66:317e330.
3. Siebenhaar F, Redegeld FA, Bischoff SC, et al. Mast cells as drivers of disease and therapeutic targets. *Trends Immunol* 2018;39(2):151-62.
4. Weller K, Ziege C, Staubach P et al. H1-antihistamine up-dosing in chronic spontaneous urticaria: patients' perspective of effectiveness and side effects – a retrospective survey study. *PLoS One* 2011;6(9):e23931.
5. Saini SS. Chronic spontaneous urticaria: etiology and pathogenesis. *Immunol Allergy Clin North Am*. 2014;34(1):33-52.
6. Kang MJ, Kim HS, Kim HO, Park YM. The impact of chronic idiopathic urticaria on quality-of-life in Korean patients. *Ann Dermatol*. 2009;21:226-9.
7. Maurer M, Weller K, Bindslev-Jensen C, et al. Unmet clinical needs in chronic spontaneous urticaria. A GA2LEN task force report. *Allergy*. 2011;66:317-30.
8. DeLong LM, Culler SD, Saini SS, et al. Annual direct and indirect health care costs of chronic idiopathic urticaria: a cost analysis of 50 non immunosuppressed patients. *Arch Dermatol*. 2008;144:35-9.
9. Guillen-Aguinaga S, Jauregui Presa I, Aguinaga-Ontoso E, et al. Updosing nonsedating antihistamines in patients with chronic spontaneous urticaria: a systematic review and meta-analysis. *Br J Dermatol*. 2016;175:1153-65.
10. Bernstein JA, Kavati A, Tharp MD, et al. Effectiveness of omalizumab in adolescent and adult patients with chronic idiopathic/spontaneous urticaria: a systematic review of 'real-world' evidence. *Expert Opin Biol Ther*. 2018;18:425e448.
11. Nettis E, Cegolon L, Di Leo E, et al. Omalizumab chronic spontaneous urticaria: efficacy, safety, predictors of treatment outcome, and time to response. *Annals Allergy Asthma Immunol*. 2018;121:474-478.
12. Ertas R, Ozyurt K, Atasoy M, et al. The clinical response to omalizumab in chronic spontaneous urticaria patients is linked to and predicted by IgE levels and their change. *Allergy*. 2018;73:705-12.
13. Kocatürk E, Deza G, Kızıltaş K, Giménez-Arnau AM. Omalizumab up dosing for better disease control in chronic spontaneous urticaria patients. *Int Arch Allergy Immunol*. 2018;177:360-4.
14. Iqbal K, Bhargava K, Skov PS, et al. A positive serum basophil histamine release assay is a marker for ciclosporin-responsiveness in patients with chronic spontaneous urticaria. *Clin Transl Allergy*. 2012;2(1):19.
15. Toubi E, Blant A, Kessel A, Golan TD. Low-dose cyclosporin A in the treatment of severe chronic idiopathic urticaria. *Allergy*. 1997;52(3):312-6.
16. Kocatürk et al. Looking forward to new targeted treatments for chronic spontaneous urticaria *Clin Transl Allergy* 2017;7:1.
17. Kolkhir P, Altrichter S, Munoz M, et al. New treatments for chronic urticaria. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2020;124:2-12.
18. Church MK, Kolkhir P, Metz M, Maurer M. The role and relevance of mast cells in urticaria. *Immunol Rev* 2018;282(1):232-47.
19. Grattan CE, Francis DM, Hide M, Greaves MW. Detection of circulating histamine releasing autoantibodies with functional properties of anti-IgE in chronic urticaria. *Clin Exp Allergy* 1991;21(6):695-704.
20. Hide M, Francis DM, Grattan CE, et al. Autoantibodies against the high-affinity IgE receptor as a cause of histamine release in chronic urticaria. *N Engl J Med* 1993;328(22):1599-604.
21. Sanchez J, Sanchez A, Cardona R. Causal relationship between anti-TPO IgE and chronic urticaria by in vitro and in vivo tests. *Allergy Asthma Immunol Res*. 2019;11(1):29-42.
22. Kay AB, Clark P, Maurer M, Ying S. Elevations in T-helper-2-initiating cytokines (interleukin-33, interleukin-25 and thymic stromal lymphopoietin) in lesional skin from chronic spontaneous ("idiopathic") urticaria. *Br J Dermatol*. 2015;172(5):1294-302.
23. Elias J, Boss E, Kaplan AP. Studies of the cellular infiltrate of chronic idiopathic urticaria: prominence of T lymphocytes, monocytes and mast cells. *J Allergy Clin Immunol*. 1986;78(5):914-8.
24. Caproni M, Giomi B, Volpi W, et al. Chronic idiopathic urticaria: infiltrating cells and related cytokines in autologous serum-induced weals. *Clin Immunol*. 2005;114(3):284-92.
25. Kay AB, Ying S, Ardelean E, Mlynec A, et al. Elevations in vascular markers and eosinophils in chronic spontaneous urticaria weals with low level persistence in uninvolved skin. *Br J Dermatol*. 2014;171(3):505-11.
26. Haas N, Iwen W, Grabbe J, et al. Beta 2-integrins in different forms of urticaria. *Br J Dermatol*. 1995;133(1):48-53.
27. Hermes B, Prochazka AK, Haas N, et al. Upregulation of TNF-alpha and IL-3 expression in lesional and uninvolved skin in different types of urticaria. *J Allergy Clin Immunol*. 1999;103(2 Pt 1):307-14.
28. Jain S. Pathogenesis of chronic urticaria: an overview. *Dermatol Res Pract*. 2014; 2014:674709.
29. Bingham CO. Immunomodulatory approaches to the management of chronic urticaria: an immun mediated inflammatory disease. *Curr Allergy Asthma Rep*. 2008;8(4):278-87.
30. Caproni M, Cardinali C, Giomi B, et al. Serological detection of eotaxin, IL-4, IL-13, IFN-gamma, MIP-1alpha, TARC and IP-10 in chronic autoimmune urticaria and chronic idiopathic urticaria. *J Dermatol Sci*. 2004;36(1):57-9.
31. Ying S, Kikuchi Y, Meng Q, Kay AB, Kaplan AP. TH1/TH2 cytokines and inflammatory cells in skin biopsy specimens from patients with chronic idiopathic urticaria: comparison with the allergen-induced late-phase cutaneous reaction. *J Allergy Clin Immunol*. 2002;109(4):694-700.

PRURIGO NODULARE: UNA MALATTIA DA SVELARE

Cataldo Patruno

Dipartimento di Scienze della Salute, Università Magna Graecia di Catanzaro

Cos'è la prurigo nodulare

La prurigo nodulare (PN) è una malattia infiammatoria cronica cutanea definita da una storia di almeno 6 settimane di intenso prurito associato a grattamento ripetuto; il circolo vizioso prurito/grattamento determina la progressiva comparsa prevalentemente di noduli rilevati sul piano cutaneo.¹

Esistono pochi dati epidemiologici riguardo alla malattia; alcune segnalazioni della letteratura riportano una prevalenza di 1:125.000, si tratta però di un dato molto probabilmente sottostimato; la PN sembra colpire soprattutto le donne, l'età avanzata e gli individui con fototipo elevato, nei quali la frequenza rispetto a quelli di cute più chiara sarebbe di circa tre volte superiore.^{2,3}

Attualmente, la patogenesi della PN è ancora poco nota. In generale, la malattia si può considerare come l'espressione di una disregolazione neuro-immunitaria a cui consegue l'innescare del circolo vizioso prurito/grattamento e quindi la comparsa delle tipiche lesioni cliniche.^{1,4,5} L'elemento chiave sembra essere la riduzione delle fibre nervose epidermiche, mentre quelle dermiche diventano iperplastiche.^{1,4,5} Ciò si accompagna a una maggiore espressione dermica di *calcitonin gene-related peptide* (CGRP) e di sostanza P (SP), neurotrasmettitori che possono contribuire alla degranulazione mastocitaria e alla sovraespressione degli eosinofili.^{1,4,5} SP contribuisce anche alla proliferazione vascolare che è essenziale per la formazione dei noduli,¹ mentre CGRP è stato associato a un'incrementata risposta Th2 e a conseguente sovraespressione di interleuchina (IL)-4, IL-13 e IL-31 con attività pruritogena.^{1,4,5}

La complessità clinica del paziente con prurigo nodulare

La PN è clinicamente caratterizzata da papule, placche e noduli di grandezza variabile da pochi millimetri a circa 2 centimetri, del colore della cute normale o eritematose in fase iniziale (Fig. 1), per poi presentare aree di ipo- e iperpigmentazione, in particolare in perife-

ria. Le lesioni appaiono perlopiù ipercheratosiche ed escoriate. La PN colpisce in prevalenza le superfici estensorie degli arti (Fig. 2), ma è spesso colpito anche il tronco, in particolare il dorso, dove sono interessate le aree raggiungibili per il grattamento (cosiddetto "segno della farfalla").^{1,4,5} La PN è caratterizzata da prurito intenso, al punto che il grattamento è portato fino al sanguinamento delle singole lesioni; alcuni pazienti riferiscono anche sensazione puntoria o urente.⁵

Soprattutto a causa del prurito, a volte incoercibile, la PN è associata a una notevole riduzione della qualità di vita, che risulta essere peggiore di quella di pazienti affetti da altre malattie cutanee croniche quali la dermatite atopica (DA) o la psoriasi.⁵ In particolare, il prurito comporta disturbo del sonno e influisce in modo significativo sulla socialità e sulla produttività lavorativa dei pazienti.⁶ La PN sembra, inoltre, essere associata a una maggiore frequenza di disturbi psichici, in particolare dell'umore, dell'alimentazione e dell'attenzione, ma anche di ansia e depressione, fino alla schizofrenia.^{7,8} Come conseguenza, i pazienti con PN utilizzano una maggiore quantità di psicofarmaci rispetto alla popolazione generale.⁷

La malattia sembra anche essere associata di frequente ad altre patologie, in particolare a malattie cutanee, neoplasie, ipertensione arteriosa, malattie autoimmuni, insufficienza renale cronica e alcune infezioni.^{6,7} D'altra parte, non sempre tali condizioni si associano significativamente alla PN e non sempre esiste un nesso di causalità ben definito; è però necessario che in ogni paziente siano valutate le possibili comorbidità anche allo scopo di intraprendere un corretto percorso diagnostico-terapeutico il quale, pertanto, spesso prevede un approccio multidisciplinare.^{1,5} La PN può associarsi a diverse dermatopatie quali psoriasi, linfomi cutanei, lichen planus e dermatite erpetiforme.⁷ È particolarmente frequente nei pazienti con DA, soprattutto adulti; attualmente, infatti, diversi autori considerano manifestazioni di PN come uno dei fenotipi clinici della DA.^{6,9} La PN sembra correlarsi in modo significativo ad alcune infezioni come l'infezione da HIV che sembra essere un importante fattore di rischio per lo sviluppo della malattia.^{5,10} Infatti, i pazienti HIV positivi avrebbero una frequenza di PN pari a 2,6 volte rispetto alla popolazione generale; a conferma di ciò, il trattamento con antiretrovirali può es-



Figura 1. Prurigo nodulare: noduli in fase iniziale.



Figura 2. Prurigo nodulare delle superfici estensorie degli arti superiori.

sere seguito da risoluzione della sintomatologia cutanea.^{5,10} La PN è stata associata anche a infezione da HCV, ma in questo caso esistono minori evidenze.¹¹ La PN sembra essere correlata ad alcune malattie autoimmuni quali la celiachia, il diabete mellito, le malattie infiammatorie croniche intestinali e le tiroiditi, confermando indirettamente la patogenesi immunitaria della malattia.^{5,7} Riguardo alle neoplasie, è stata descritta una significativa associazione della PN con neoplasie ematologiche, in particolare i linfomi Hodgkin e non-Hodgkin, la mi-cosi fungoide e il mieloma multiplo;¹² la PN, però, che persiste da più di 1 anno raramente può essere correlata a tali condizioni.¹ La non rara coesistenza di insufficienza renale cronica sarebbe dovuta a disregolazione metabolica e neuropatia periferica secondarie alla malattia nefrologica, con insorgenza di prurito e, in alcuni casi, di PN.¹³ Anche alcune patologie cardiovascolari sono state associate alla PN; è da rimarcare che i pazienti con tali condizioni assumono anche farmaci, ad esempio le statine, che sono stati correlati al prurito, in particolare nell'anziano.^{7,14}

Nonostante la frequente segnalazione di queste associazioni, è da sottolineare che non necessariamente deve sempre coesistere un'altra patologia per lo sviluppo della PN.⁵ Infatti, la *European Academy of Dermatology and Venereology* asserisce che, nel prurito cronico, la sintomatologia può svilupparsi indipendentemente dalle comorbidità, che le lesioni cutanee della PN sono dovute e perpetuate dal meccanismo prurito/grattamento e che il trattamento delle eventuali comorbidità non è sempre sufficiente alla risoluzione del quadro clinico cutaneo.¹⁵

D'altra parte, l'elevato numero di comorbidità descritte deve indurre all'attenta valutazione di ogni singolo soggetto con PN.^{1,4,5} In tutti i pazienti bisogna praticare inizialmente emocromo completo e valutazione delle funzionalità epatica e renale.¹ L'anamnesi e l'esame obiettivo indurranno poi all'eventuale esecuzione di ulteriori test di laboratorio, in particolare funzionalità tiroidea, bilancio glicemico, sierologia per malattie virali (HIV, HBV, HCV), nonché consulenza psichiatrica.¹ È comunque necessario che, anche in assenza di evidenti alterazioni degli esami praticati, il paziente si sottoponga periodicamente a una rivalutazione laboratoristica, in particolare se compare ulteriore sintomatologia.¹ La biopsia si rende necessaria soprattutto per scopi diagnostico-differenziali oppure quando la PN si associa ad altre dermopatie.⁵ Il quadro microscopico è caratterizzato da epidermide iperplastica con orto/ipercheratosi, fibrosi del derma papillare con iperplasia dei capillari e incremento della quota dermica delle fibre nervose.¹⁶

La diagnosi differenziale della PN comprende numerose dermopatie. L'attenta valutazione clinica solitamente permette la corretta diagnosi per alcune condizioni quali l'orticaria papulosa, il lupus eritematoso, il cheratoacantoma multiplo, la psoriasi ostracea, la prurigo attinica e la DA della quale però, come detto, la PN può essere un fenotipo clinico.^{1,4,5,9} Più difficile, invece, la diagnosi differenziale rispetto ad altre condizioni, come la malattia di Kyrle che alcuni autori considerano come una variante di PN.¹⁷ Il pemfigoide nodulare è una rara variante di pemfigoide bolloso che presenta aspetti clinici compatibili con PN,¹⁸ anche se i noduli si presentano solitamente di maggiori dimensioni e con erosioni più ampie; talvolta anche l'istologia può non essere dirimente e, pertanto, per la diagnosi è indispensabile praticare, oltre alla ricerca sierologica degli specifici anticorpi, anche l'immunofluorescenza diretta che, nel pemfigoide, evidenzia depositi di IgG e C3 lungo la membrana basale.¹⁸ Il lichen planus ipertrofico colpisce solitamente la superficie anteriore delle gambe e si differenzia dalla PN per il pattern reticolare alla dermoscopia e anche perché l'istologia è caratterizzata da degenerazione del basale, mentre l'infiltrato infiammatorio

a banda è assente.¹⁹ Infine, le escoriazioni neurotiche possono assumere aspetti a tipo PN soprattutto per la disposizione topografica cutanea, anche se solitamente i noduli ipercheratosici sono meno evidenti, mentre prevalgono le escoriazioni.⁵

Nella valutazione della gravità del singolo caso di PN e dell'efficacia dei trattamenti è di primaria importanza la valutazione del prurito, che viene praticata utilizzando scale di intensità validate quali *Pruritus-Numerical Rating Scale* (P-NRS, la più utilizzata), *Worst Itch Numeric Rating Scale*, *Visual Analogue Scale* e *Verbal Rating Scale*; può essere utile anche valutare l'influenza sulla qualità del sonno utilizzando la scala *Sleep-Numerical Rating Scale* (S-NRS); inoltre, l'influenza della malattia sulla qualità di vita è misurata mediante la *Dermatology Life Quality Index* (DLQI), *5D Pruritus Scale* e *Itchy-QoL*.^{1,5}

La terapia della prurigo nodulare: qual è, quale sarà

Al momento attuale non esistono specifiche linee guida per il trattamento della PN, né farmaci con tale indicazione.⁴ Pertanto, la terapia prevede soprattutto interventi *off-label*, con risultati variabili, anche perché la condizione può associarsi a una serie di fattori individuali eterogenei.⁴ Una recente *review* della letteratura ha evidenziato che esistono solo 8 trial clinici dedicati alla PN (solo 3 dei quali con più di 22 pazienti affetti da PN), che il livello di efficacia dei farmaci è solitamente basso e che l'impiego è spesso limitato dagli effetti collaterali.²⁰

La terapia topica è quella utilizzata più di frequente, anche se esiste un'obiettivo difficoltà pratica di applicazione dei preparati soprattutto quando le lesioni sono numerose e, pertanto, non sempre c'è buona compliance da parte dei pazienti.⁵ I corticosteroidi topici sono quelli maggiormente utilizzati e sembrano essere associati a discreti risultati, anche se l'uso prolungato può determinare effetti collaterali, in particolare cutanei (atrofia, teleangectasie, ipopigmentazione); gli effetti collaterali, possibilmente anche sistemici, sono ancor più evidenti per i corticosteroidi intralesionali, utilizzati talvolta su lesioni particolarmente resistenti.^{1,4,5,20} Gli inibitori topici della calcineurina (tacrolimus e pimecrolimus) sono una possibile alternativa, ma la letteratura a supporto è scarsa; le esperienze sono ancora più limitate per gli anestetici locali e la capsaicina; la fototerapia, in particolare UVB a banda stretta, sarebbe associata a buoni risultati e può essere integrata con altri trattamenti.^{1,4,5,20}

Numerosi farmaci sistemici sono stati proposti per il trattamento della PN. La talidomide sembra avere una buona efficacia, ma il suo utilizzo è fortemente limitato dagli effetti collaterali.^{1,4,5,20} Alcuni trattamenti neurotropici (pregabalin, amitriptilina, paroxetina, fluvoxamina e antagonisti del recettore neurochinina-1) sembrano essere utili e con moderati effetti collaterali, anche se le esperienze cliniche sono limitate.^{1,4,5,20} Tra i farmaci immunosoppressori tradizionali, è stata riportata l'efficacia di metotressato e ciclosporina.^{1,4,5,20} In particolare, ciclosporina (3-5 mg/kg/die) ha mostrato di indurre miglioramento clinico già dopo 3 settimane di terapia, con un massimo effetto raggiunto entro 3 mesi.²¹ I recenti progressi nella comprensione della patogenesi della malattia hanno indotto a proporre farmaci innovativi per il trattamento della PN, ancora in sperimentazione clinica; in particolare, i due anticorpi monoclonali nemolizumab e dupilumab.^{1,4,5} Nemolizumab è un antagonista del recettore A dell'IL-31; dupilumab, invece, è un inibitore del recettore che hanno in comune IL-4 e IL-13.²²

Riflessioni conclusive

La PN è una malattia che impatta in modo molto significativo sulla qualità di vita dei pazienti non solo perché associata a prurito incoercibile e a cronicità, ma anche perché non sempre ben inquadrabile da un punto di vista diagnostico e perché le opzioni terapeutiche sono limitate. Le sempre maggiori conoscenze sulla patogenesi della malattia, però, hanno fatto inquadrare la PN nell'ambito delle malattie infiammatorie croniche cutanee Th2-mediate e hanno pertanto permesso di individuare alcuni anticorpi monoclonali, come nemolizumab e dupilumab, quali probabili futuri efficaci trattamenti.

CASO CLINICO SIMULATO VIRTUALE

Donna di 59 anni, affetta da DA in età infantile. Negli anni la malattia era andata progressivamente migliorando e, dall'adolescenza, persisteva esclusivamente xerosi cutanea diffusa, solo talvolta associata a chiazze eczematoze che la paziente trattava con brevi cicli di corticosteroidi topici. Da circa 5 anni, però, era comparso

prurito intenso e persistente. Al momento della nostra osservazione presentava cute diffusamente xerotica, numerose lesioni da grattamento e noduli ipercheratosici escoriati in particolare del dorso, dei glutei e degli arti superiori; a livello del dorso era evidente il risparmio della parte centrale, inaccessibile al grattamento, con evidenziazione del cosiddetto "segno della farfalla" (Fig. 3). La paziente era peraltro affetta da rinoconiuntivite allergica (*prick test* positivi per *Parietaria officinalis*) e il livello di IgE totali sieriche era 526 UI (range: 0-200 UI). L'esame istologico di un nodulo evidenziava ipercheratosi, iperplasia epidermica irregolare, fibrosi dermica, incremento della quota vascolare e iperplasia dei fascetti nervosi dermici. Veniva posta diagnosi di DA dell'adulto complicata da PN. L'*Eczema Area and Severity Index* (EASI; range: 0-72) era pari a 27. Il prurito era intenso (P-NRS: 9; range: 0-10), determinava anche importante disturbo del sonno (S-NRS: 8; range: 0-10) e influiva in modo sensibile sulla qualità di vita della paziente (DLQI: 22; range: 0-30). Il trattamento con dupilumab (600 mg s.c. seguito da 300 mg s.c. ogni 2 settimane) determinava, dopo 16 settimane di terapia, sensibile riduzione della sintomatologia sia oggettiva (EASI: 9, Fig. 4) sia del prurito (P-NRS: 2), con notevole miglioramento della qualità del sonno (S-NRS: 2) e della qualità di vita (DLQI: 7).



Figura 3. Cute diffusamente xerotica associata a lesioni da grattamento e ad alcuni noduli escoriati meno evidenti nella parte centrale del dorso ("segno della farfalla").



Figura 4. Miglioramento clinico dopo 16 settimane di terapia con dupilumab.

Bibliografia

1. Elmiah S, Kim B, Berger T, et al. Practical approaches for diagnosis and management of prurigo nodularis: US expert panel consensus. *J Am Acad Dermatol.* 2021;84(3):747-60.
2. Whang KA, Mahadevan V, Bakhshii PR, et al. Prevalance of prurigo nodularis in the United States. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2020;8(9):3240-1.
3. Boozalis E, Tang O, Patel S, et al. Ethnic differences and comorbidities of 909 prurigo nodularis patients. *J Am Acad Dermatol.* 2018;79(4):714-9.
4. Leis M, Fleming P, Lynde CW. Prurigo nodularis: review and emerging treatments. *Skin Therapy Lett* 2021;26(3):5-8.
5. Williams KA, Roh YS, Brown I, et al. Pathophysiology, diagnosis, and pharmacological treatment of prurigo nodularis. *Expert Rev Clin Pharmacol.* 2021;14(1):67-77.
6. Pereira MP, Hoffmann V, Weishaar E, et al. Chronic nodular prurigo: clinical profile and burden. A European cross-sectional study. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2020;34(10):2373-83.
7. Huang AH, Canner JK, Khanna R, et al. Real-world prevalence of prurigo nodularis and burden of associated diseases. *J Invest Dermatol* 2020;140(2):480-3.
8. Jorgensen KM, Egeberg A, Gislason GH, et al. Anxiety, depression and suicide in patients with prurigo nodularis. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2017;31(2):e106-e107.
9. Patruno C, Fabbrocini G, Napolitano M. Clinical phenotypes of atopic dermatitis of the adult. *Ital J Dermatol Venereol.* 2021;156(6):721-2.
10. Motegi S, Kato M, Uchiyama A, et al. Persistent prurigo nodularis in HIV-infected patient responsive to antiretroviral therapy with raltegravir. *J Dermatol.* 2014;41(3):272-3.
11. Alhmadia Y, Selimovic D, Murad F, et al. Hepatitis C virus-associated pruritus: etiopathogenesis and therapeutic strategies. *World J Gastroenterol* 2017;23(5):743-50.
12. Larson VA, Tang O, Stander S, et al. Association between prurigo nodularis and malignancy in middle-aged adults. *J Am Acad Dermatol.* 2019;81(5):1198-201.
13. Huang AH, Williams KA, Kwatra SG. Prurigo nodularis: epidemiology and clinical features. *J Am Acad Dermatol.* 2020;83(6):1559-65.
14. Girolomoni G, de Bruin-Weller M, Akoi V, et al. Nomenclature and clinical phenotypes of atopic dermatitis. *Ther Adv Chronic Dis.* 2021;12:20406223211002979.
15. Pereira MP, Ständer S. How to define chronic prurigo? *Exp Dermatol.* 2019;28(12):1455-60.
16. Weigelt N, Metz D, Stander S. Prurigo nodularis: systematic analysis of 58 histological criteria in 136 patients. *J Cutan Pathol.* 2010;37(5):578-86.
17. Forouzandeh M, Stratman S, Yosipovitch G. The treatment of Kyrle's disease: a systematic review. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2020;34(7):1457-63.
18. Vornicescu C, senila SC, Cosgarea R, et al. Pemphigoid nodularis - rare presentation of bullous pemphigoid: a case report and literature review. *Exp Ther Med.* 2019;17(2):1132-8.
19. Ankad BS, Beergoudar SL. Hypertrophic lichen planus versus prurigo nodularis: a dermoscopic perspective. *Dermatol Pract Concept.* 2016;6(2):9-15.
20. Qureshi AA, Abate LE, Yosipovitch G, Friedman AJ. A systematic review of evidence-based treatments for prurigo nodularis. *J Am Acad Dermatol.* 2019;80(3):756-64.
21. Wiznia LE, Callahan SW, Cohen DE, Orlow SJ. Rapid improvement of prurigo nodularis with cyclosporine treatment. *J Am Acad Dermatol.* 2018;78(6):1209-11.
22. Napolitano M, Di Guida A, Nocerino M, et al. The emerging role of dupilumab in dermatological indications. *Expert Opin Biol.* 2021;21(11):1461-71.

FOCUS SU ESOFAGITE EOSINOFILA

Nicola de Bortoli, Pierfrancesco Visaggi

Dipartimento di Ricerca Traslationale e delle Nuove Tecnologie in Medicina e Chirurgia, Università di Pisa

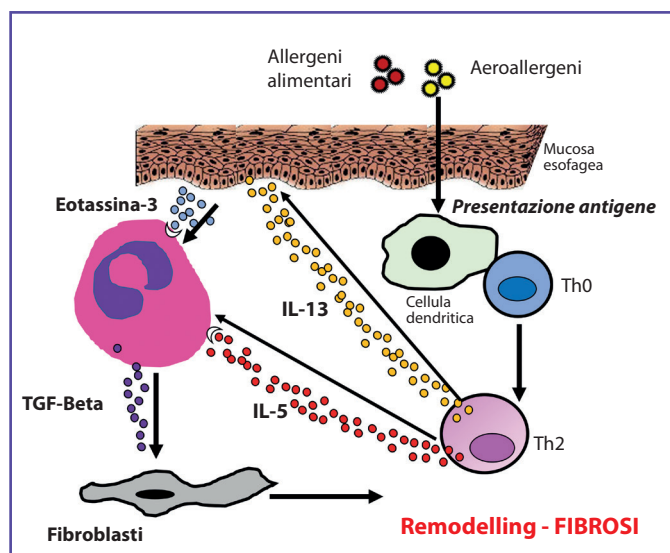
Esofagite eosinofila: definizione ed epidemiologia

L'esofagite eosinofila (EoE) è una patologia cronica e progressiva che si caratterizza per la presenza di sintomi da disfunzione esofagea associati a una spiccata infiammazione di tipo 2 attiva nel contesto della mucosa esofagea, mediata prevalentemente da granulociti eosinofili.¹

L'EoE rappresenta la patologia eosinofila gastrointestinale più comune.² Recenti studi epidemiologici hanno stimato che l'incidenza e la prevalenza dell'EoE siano di 1:1000 e 20:100.000 individui, rispettivamente.³ Ciò nonostante, la diagnosi di EoE è solitamente formulata con un ritardo mediano di 3 anni in Italia,⁴ che arriva fino a 10 anni in altri Paesi.⁵

Diagnosi e presentazione clinica

La diagnosi si basa sul riscontro di almeno 15 eosinofili per campo ad alto ingrandimento (HPF) in almeno una biopsia esofagea.^{6,7} I sintomi di presentazione variano con l'età: i bambini e gli adolescenti spesso presentano sintomi gastrointestinali non specifici, come inappetenza, pirosi, rigurgito e dolore addominale. Gli adulti tipicamente lamentano disfagia ed episodi di impatto di bolo alimentare in esofago. I pazienti con EoE presentano spesso una diatesi atopica e quindi, frequentemente, è presente un'associazione con altre patologie come l'asma, la dermatite atopica, la rinite e la poliposi nasale allergica. Inoltre, non è infrequente che i pazienti con EoE soffrano anche di allergie IgE-mediate verso alimenti e inalanti, che possono stimolare l'attivazione della cascata infiammatoria.¹ Va tuttavia sottolineato che l'EoE non è una patologia direttamente IgE-mediata, in quanto l'infiammazione è alimentata dall'attività di diverse cellule e mediatori infiammatori, tra cui eosinofili, mastociti, basofili, linfociti T e B e immunoglobuline che infiltrano la mucosa esofagea, dove vengono rilasciate citochine dell'infiammazione di tipo 2, come interleuchina (IL)-4, IL-5 e IL-13 (Fig. 1).⁸



Terapia e obiettivi terapeutici

La terapia dell'EoE si basa attualmente sull'utilizzo alternativo di inibitori di pompa protonica (IPP), steroidi topici, regimi alimentari di eliminazione. È inoltre possibile ricorrere a dilatazioni endoscopiche in caso di stenosi.⁶

Nuove possibili opzioni terapeutiche, come gli anticorpi monoclonali e gli immunosoppressori, sono attualmente in avanzate fasi di studio. Gli obiettivi terapeutici sono multipli, e comprendono la remissione dei sintomi e dei segni endoscopici di malattia e la riduzione del numero di eosinofili al di sotto della soglia di 15 per HPF.²

Storia naturale: cronicità e compliance

Il tema della storia naturale cronica e progressiva dell'EoE è centrale nella valutazione dei pazienti in termini di prognosi e necessità di aderenza alla terapia a lungo termine.⁹

Infatti, l'EoE tende a progredire da un fenotipo prevalentemente infiammatorio, caratterizzato endoscopicamente da edema ed essudati biancastri esofagei nei pazienti più giovani, verso un fenotipo fibrostenotico, caratterizzato da anelli esofagei concentrici (trachealizzazione) fino a stenosi esofagee fibrotiche nei pazienti con malattia di lunga durata. Il motivo di tale progressione è rappresentato dall'attività infiammatoria locale che, se incontrollata, promuove il rimodellamento in senso fibrotico della parete esofagea.^{8,9} A questo riguardo, è stato dimostrato che la prevalenza di complicanze fibrostenotiche nei pazienti con EoE aumenta all'aumentare del ritardo diagnostico, e comunque in assenza di terapia e in presenza di infiammazione attiva.¹⁰

Inoltre, anche se è stato dimostrato che una terapia assunta regolarmente è in grado di far regredire parzialmente e nel breve termine la fibrosi di parete esofagea,¹¹ la storia naturale della malattia suggerisce che i pazienti nelle fasi iniziali di malattia potrebbero essere quelli che beneficiano maggiormente di una terapia cronica che garantisca una remissione istologica sostenuta e prevenga la progressione di malattia nel tempo.⁹

La necessità di una stretta compliance al trattamento nei pazienti affetti da EoE è ulteriormente rimarcata dal fatto che quando la terapia viene sospesa la malattia recidiva invariabilmente dal punto di vista dei sintomi, dei segni endoscopici e dell'attività infiammatoria tissutale.⁷

Infine, va sottolineato che esiste solo una modesta correlazione fra attività di malattia clinica, endoscopica e istologica. Pertanto, in attesa dell'identificazione di biomarcatori non invasivi, la definizione dell'attività di malattia deve sempre comprendere l'analisi istologica del tessuto esofageo.

Figura 1. Rappresentazione semplificata della patogenesi dell'EoE.

CASO CLINICO SIMULATO VIRTUALE

Un paziente di 22 anni si presenta per eseguire una visita gastroenterologica e manometria esofagea.

Nella storia personale riferisce due episodi di blocco di bolo in esofago per i quali si è recato in valutazione al Pronto Soccorso (PS) della sua città. In entrambi gli accessi gli esami di routine per il dolore toracico non mostravano alterazioni. Era stata programmata un'endoscopia in urgenza: nel primo caso con rimozione del bolo carneo; nel secondo caso l'esofago non mostrava presenza di ostacoli o di segni di impatto di bolo.

Il paziente è stato rassicurato sulle sue condizioni e posto in terapia per 15 giorni con omeprazolo 20 mg al giorno.

Non erano mai state eseguite biopsie esofagee diagnostiche, né era stata data indicazione a ripetere l'endoscopia.

In entrambe le indagini il referto segnalava "presenza di anelli di contrazione terziaria indicativi di spasmo esofageo". Nel referto del PS era stata consigliata manometria esofagea.

Durante la visita emergono alcuni dati non evidenziati in precedenza:

- il paziente riferisce di soffrire da almeno 5 anni di disfagia e necessita di bere acqua a ogni boccone (almeno 500 ml durante un pasto);
- nella storia personale riferisce rinocongiuntivite stagionale che si esacerba da aprile a luglio e che tratta costantemente con antistaminici e decongestionanti topici.

Il gastroenterologo suggerisce di ripetere l'endoscopia superiore con un campionamento biptico adeguato. Il paziente all'endoscopia mostra un EREFS di 5 (Fig. 2). Vengono eseguite 8 biopsie esofagee che indicano la presenza di 75 Eos/HPF. Viene suggerita una terapia con omeprazolo 40 mg/die e programmato un controllo endoscopico a 12 settimane.

Al primo controllo il paziente riferisce un netto miglioramento della sintomatologia e l'esame endoscopico dimostra un miglioramento anche dell'EREFS, che si riduce a 3. L'esame istologico mostra malattia attiva (Eos >20/HPF).

Il gastroenterologo, però, suggerisce di modificare la strategia terapeutica e prescrive budesonide spray (4 mg/die). Il soggetto inizia con la deglutizione dello steroide topico in spray per poi passare a una formulazione galenica con sospensione viscosa (2 mg/10 ml). Il paziente non è d'accordo con il cambiamento della terapia in quanto si aspettava dal medico di poterla addirittura sospendere. Viene programmato un controllo endoscopico a 12 settimane.

Il paziente disdice il controllo endoscopico. Viene contattato in più occasioni senza successo. A seguito dell'insorgenza della recente pandemia del 2020, che ha portato al blocco di una buona parte delle attività ambulatoriali, non è stato possibile insistere nel tentativo di ricontattare il paziente.

Nel maggio dello scorso anno il paziente afferisce nuovamente al PS dell'AOU Pisana per insorgenza di una totale incapacità di alimentarsi insorta da 2 giorni. Viene ricoverato in Medicina di Urgenza dove vengono eseguite indagini che mostrano una stenosi a livello del terzo distale dell'esofago. Viene sottoposto a endoscopia con biopsie e, nella stessa seduta, viene eseguita una dilatazione endoscopica seguita da terapia combinata di omeprazolo 40 mg/die e formula galenica di budesonide viscosa 4 mg/die, sospesa dopo 15 giorni per insorgenza di candidosi orale.

Il paziente è stato poi sottoposto a "six food elimination diet", che consiste nell'eliminazione di 6 alimenti (soia, frutti di mare, frutta a guscio, grano e derivati, uova e latte).

In una fase iniziale la terapia di eliminazione dei 6 alimenti ha dato un ottimo controllo della malattia. La visita allergologica ha evidenziato la possibilità di reazioni di ipersensibilità solo nei confronti del latte e delle uova.

Il paziente ha mantenuto sotto controllo la sua malattia grazie all'eliminazione di questi elementi per diversi mesi. Le limitazioni della qualità di vita e della socializzazione hanno condotto a una sempre minore adesione al regime alimentare restrittivo. La ricomparsa dei sintomi e il successivo controllo endoscopico hanno confermato la recidiva.

Attualmente il paziente sta prendendo parte a un trial randomizzato vs placebo per la valutazione dell'efficacia della terapia farmacologica con farmaci biologici nell'EoE.

Le terapie biologiche stanno mostrando dei risultati incoraggianti dalle evidenze dei trial al momento pubblicati. Visto il fallimento delle diverse strategie terapeutiche adottate, è plausibile auspicare la possibilità, in un prossimo futuro, di poter disporre delle nuove terapie biologiche in sviluppo che agiscono sui meccanismi fisiopatologici centrali alla base dell'infiammazione di tipo 2.

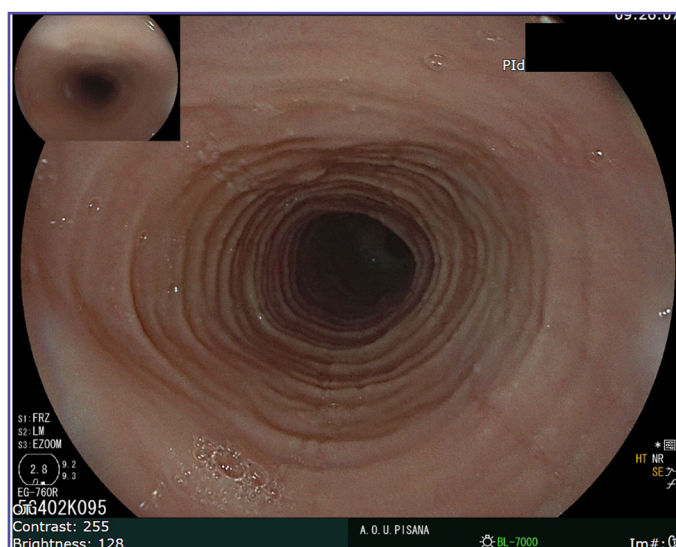


Figura 2. Immagine dell'esofago del paziente durante endoscopia diagnostica.

Take home messages

1. L'EoE è una patologia cronica e progressiva mediata da un'inflammatione di tipo 2.
2. In assenza di terapia, l'EoE progredisce attraverso un fenotipo infiammatorio verso un fenotipo fibrostenotico in maniera tempo-dipendente.
3. L'EoE recidiva quando la terapia viene sospesa. L'aderenza al trattamento a lungo termine ha il ruolo di prevenire la riattivazione, e quindi la progressione, della malattia.
4. Il ritardo diagnostico della malattia è in parte dovuto alla fluttuazione della gravità della sintomatologia e in parte alla scarsa attenzione degli endoscopisti a eseguire biopsie esofagee nei pazienti con disfagia o impatto di bolo.
5. La percezione del miglioramento dei sintomi non è sufficiente per indicare la remissione della malattia, ma tale deve essere riscontrata istologicamente.
6. La compliance del paziente al trattamento è necessaria per garantire un controllo della malattia e prevenire episodi di stenosi esofagea.

Bibliografia

1. Visaggi P, Savarino E, Sciume G, et al. Eosinophilic esophagitis: clinical, endoscopic, histologic and therapeutic differences and similarities between children and adults. *Therap Adv Gastroenterol*. 2021;14:1756284820980860.
2. Visaggi P, Mariani L, Pardi V, et al. Dietary Management of Eosinophilic Esophagitis: Tailoring the Approach. *Nutrients*. 2021;13(5):1630.
3. Arias A, Perez-Martinez I, Tenias JM, Lucendo AJ. Systematic review with meta-analysis: the incidence and prevalence of eosinophilic oesophagitis in children and adults in population-based studies. *Aliment Pharmacol Ther*. 2016;43(1):3-15.
4. Lenti MV, Savarino E, Mauro A, et al. Diagnostic delay and misdiagnosis in eosinophilic oesophagitis. *Dig Liver Dis*. 2021;53(12):1632-9.
5. Melgaard D, Westmark S, Laurberg PT, Krarup AL. A diagnostic delay of 10 years in the DanEoE cohort calls for focus on education - a population-based cross-sectional study of incidence, diagnostic process and complications of eosinophilic oesophagitis in the North Denmark Region. *United European Gastroenterol J*. 2021;9(6):688-98.
6. de Bortoli N, Penagini R, Savarino E, Marchi S. Eosinophilic esophagitis: Update in diagnosis and management. Position paper by the Italian Society of Gastroenterology and Gastrointestinal Endoscopy (SIGE). *Dig Liver Dis*. 2017;49(3):254-60.
7. Lucendo AJ, Molina-Infante J, Arias A, et al. Guidelines on eosinophilic esophagitis: evidence-based statements and recommendations for diagnosis and management in children and adults. *United European Gastroenterol J*. 2017;5(3):335-58.
8. Sciume GD, Visaggi P, Sostilio A, et al. Eosinophilic esophagitis: novel concepts regarding pathogenesis and clinical manifestations. *Minerva Gastroenterol (Torino)*. 2022;68(1):23-39.
9. Dellon ES, Hirano I. Epidemiology and Natural History of Eosinophilic Esophagitis. *Gastroenterology*. 2018;154(2):319-32.e3.
10. Dellon ES, Kim HP, Sperry SL, et al. A phenotypic analysis shows that eosinophilic esophagitis is a progressive fibrostenotic disease. *Gastrointest Endosc*. 2014;79(4):577-85.e4.
11. Navarro P, Laserna-Mendieta EJ, Guagnozzi D, et al. Proton pump inhibitor therapy reverses endoscopic features of fibrosis in eosinophilic esophagitis. *Dig Liver Dis*. 2021;53(11):1479-85.

IL BENEFICIO ECONOMICO DEI FARMACI PER PAZIENTI CON INFIAMMAZIONE DI TIPO 2

Intervista al prof. Claudio Jommi

SDA Bocconi School of Management, Università Bocconi

Cosa si intende in generale per valutazione di impatto economico di un farmaco?

L'impatto economico di un farmaco (e di qualunque tecnologia o programma sanitario) viene innanzitutto valutato in termini comparativi, ovvero rispetto alle alternative terapeutiche disponibili o rispetto al non trattamento qualora non esistano soluzioni alternative.

In primo luogo viene realizzato un confronto, per ogni paziente target, tra il costo delle terapie oggetto di confronto. Nelle stime dei costi, a seconda della prospettiva adottata, si include il costo del farmaco, il costo di gestione della terapia (ovvero della somministrazione e del follow up) e dei relativi effetti avversi, il costo di eventi associati a una progressione/ricaduta della malattia. Questi ultimi dipendono dall'efficacia comparativa delle alternative terapeutiche oggetto di confronto. Gli eventi possono essere a carico del sistema sanitario (per es. ricoveri), di altri pagatori (per es. giornate di malattia coperte dal sistema previdenziale), della famiglia (per es. caregiver remunerato a spese della famiglia) o dello stesso paziente (per es. giornate di lavoro perse e non coperte da enti previdenziali). Il costo incrementale viene poi rapportato al beneficio incrementale nella prospettiva del paziente, ovvero in termini di aumento della sopravvivenza attesa e/o della qualità di

vita, stimando così un rapporto incrementale di costo-efficacia.

La costo-efficacia è un primo indicatore importante in quanto segnala la coerenza tra costo e beneficio, ma deve essere accompagnata da una valutazione di impatto complessivo sui costi, che si ottiene moltiplicando il differenziale di costo per ogni paziente trattato per il numero di pazienti target. Quando esistono diversi trattamenti alternativi si effettuano stime di impatto sulla spesa sulla base di simulazioni sul tasso di penetrazione del nuovo farmaco e degli effetti sugli altri farmaci disponibili. In questo modo si valuta la sostenibilità complessiva della spesa per la popolazione target, in relazione alle risorse disponibili.

Le analisi di impatto economico, andando a valutare l'effetto dei farmaci sul percorso del paziente, possono beneficiare della disponibilità di dati sul costo di tale percorso o, più in generale, sul costo delle patologie target. Tale costo comprende i costi sanitari, i costi non sanitari attribuibili direttamente alla patologia (per es. i costi di trasporto per le prestazioni sanitarie) e i costi collegati alla perdita di produttività per effetto della malattia (assenza dal lavoro o presenza in condizioni di limitata efficienza).

Perché i farmaci che agiscono sulla produzione di citochine producono benefici economici?

L'infiammazione cronica di tipo 2 caratterizzata dalla produzione di citochine è presente in diversi pazienti, tra cui quelli affetti da asma, dermatite atopica, rinosinusite cronica con poliposi nasale (CRSwNP) ed esofagite eosinofila.

Le evidenze di letteratura mostrano come tali patologie abbiano un costo non trascurabile. Uno studio di costo sociale della dermatite atopica da moderata a grave, effettuato su 50 pazienti e realizzato nel 2017, ovvero prima dell'introduzione di farmaci biologici per tale patologia, stima in € 4.284 il costo sociale per paziente, di cui solo il 19,3% è rappresentato da costi diretti sanitari.¹ Non sono invece disponibili dati italiani sui costi sociali della CRSwNP, ma un recente studio olandese su una coorte di 115 pazienti ha stimato tali costi in € 7.160, di cui ancora una volta i costi sanitari rappresentano la quota minoritaria (21%).² Una recente revisione sistematica di letteratura sul *burden of disease* dell'asma da moderato a severo mostra una certa variabilità dei costi sociali per paziente con valori compresi, negli studi europei, tra € 3.911 e € 8.052.^{3,4} Anche la quota dei costi diretti sanitari rispetto al costo totale risulta molto variabile (dal 50% all'80% del costo complessivo di patologia) e la quota di costi diretti sanitari aumenta in modo importante a seguito dell'ingresso dei biologici sul mercato.

La disponibilità di trattamenti efficaci sulle patologie in cui è presente in modo importante l'infiammazione di tipo 2 produce da

una parte un incremento tendenziale della spesa sanitaria per effetto del costo unitario piuttosto elevato dei farmaci, dall'altra una riduzione dei costi di patologia come conseguenza dell'efficacia dei farmaci, costi che sono in gran parte sostenuti al di fuori del sistema sanitario. Si tratta di un aspetto comune a diversi farmaci biologici utilizzati su patologie che, se non controllate, hanno un impatto importante sulla qualità della vita.

La prevalenza di costi di patologia non sanitari dovrebbe indirizzare verso l'uso della prospettiva sociale nelle valutazioni di impatto economico: l'utilizzo della prospettiva della terapia farmacologica, ma anche del sistema sanitario, rischia di fornire giudizi di coerenza tra valore e costo parziali e non corretti, in quanto si perderebbe una dimensione importante di impatto, rappresentata dai costi collegati alla perdita di produttività.

Come sopra specificato, dall'introduzione di nuove soluzioni terapeutiche per i pazienti con infiammazioni di tipo 2 non ci si può aspettare una riduzione importante dei costi diretti sanitari che vada a compensare l'aumento della spesa farmaceutica. Tra le riduzioni dei costi diretti sanitari può assumere un peso non irrilevante il minore uso di steroidi orali. Tali farmaci non hanno un costo rilevante in quanto tali, ma il loro uso ripetuto e prolungato può produrre effetti collaterali importanti, il cui costo di gestione per paziente è stato stimato in Italia tra € 1.351 e € 1.957 nei pazienti, rispettivamente, asmatici moderati e gravi.⁵

La frequente presenza di patologie diverse nei pazienti interessati dall'infiammazione di tipo 2 produce ulteriori benefici economici?

La possibilità di ottenere la copertura di più indicazioni con un solo farmaco nello stesso paziente comporta certamente dei vantaggi economici. Di fatto, una volta avviata la terapia per un'indicazione, si riducono i trattamenti alternativi per le indicazioni cross-coperte. Un nuovo farmaco più efficace e/o con un migliore profilo di rischio rispetto alle alternative, terapeutiche e non, nelle indicazioni cross-coperte produce nel tempo dei minori costi a carico del sistema sanitario rappresentati dai costi evitati grazie a migliore controllo/mancata progressione della patologia e/o ai minori costi del trattamento di effetti collaterali.

Un *paper* abbastanza recente ha stimato per dupilumab gli effetti della cross-copertura dell'asma grave e refrattario per i pazienti in trattamento per dermatite atopica e CRSwNP, e della CRSwNP per i pazienti in trattamento per asma grave e refrattario.⁶ La valutazione di impatto economico ha riguardato i risparmi generati dal mancato (o ridotto) consumo di farmaci e di altre prestazioni sanitarie a carico del SSN (interventi di chirurgia endoscopica naso-sinusale per CRSwNP) di cui dupilumab è la terapia sostitutiva o ne riduce l'uso in cross-copertura. Lo

studio si è avvalso di un modello di *budget impact* a tre anni, e i dati di input del modello sono stati derivati da letteratura scientifica (in minima parte, non pubblica) e da ipotesi di penetrazione di dupilumab sul mercato. È stato stimato un risparmio complessivo annuo fino a più di 8 milioni di euro. Si tratta, peraltro, di una stima conservativa per almeno due motivi:

- è stato considerato solo il costo del trattamento farmacologico e non, per esempio, il costo generato dall'eventuale differenza nel profilo di beneficio-rischio di dupilumab rispetto alle terapie alternative (per es. uso di steroidi sistemici che producono, come si è sopra osservato, importanti e costosi effetti collaterali);
- ci possono essere effetti potenziali di dupilumab su asma moderato e lieve (si tratta comunque di effetti potenziali in quanto tale popolazione non è stata reclutata negli studi clinici). La conseguente riduzione dei costi unitari sarebbe piuttosto irrisoria, in quanto il trattamento farmacologico per asma lieve o moderato è poco costoso rispetto all'asma severo. Tuttavia, la popolazione target sarebbe ben più ampia rispetto ad asma severo.

Dei vantaggi economici della cross-copertura è consapevole il pagatore?

Certamente lo sarà nel tempo, ma ora non credo che lo sia. Bisogna comunque distinguere tra due tipologie di "pagatori".

Da una parte, abbiamo l'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) che svolge un ruolo di valutatore dei farmaci (e non di pagatore) e gestisce la fase di accesso degli stessi al mercato a livello nazionale. Il lancio in sequenza di farmaci per più indicazioni comporta una rinegoziazione dei prezzi che normalmente si chiude con una riduzione degli stessi o un incremento degli sconti confidenziali, per effetto dell'aumento della popolazione target. Tutto questo, in una

logica di correlazione inversa tra prezzi e volumi. Sarebbe auspicabile che gli effetti della cross-copertura venissero considerati nel processo negoziale di prezzo e rimborso, viste le potenzialità di risparmio.

Dall'altra, chi beneficia maggiormente delle cross-coperture è il pagatore effettivo, ovvero le Regioni/Aziende Sanitarie. Queste potrebbero considerare i vantaggi della copertura di più indicazioni nello stesso paziente, anche se tale cross-copertura ha degli impatti organizzativi rilevanti.

Oltre ai vantaggi economici, esistono anche vantaggi meno tangibili della cross-copertura?

Le implicazioni meno tangibili, o comunque meno misurabili, sono più di natura organizzativa che di tipo economico/finanziario.

La disponibilità di farmaci multitarget riduce l'esposizione a più trattamenti: questo ha dei vantaggi economici, come sopra sottolineato. La presenza di pazienti con multimorbidità e l'esistenza di farmaci che interessano tutte le patologie richiederà però una collaborazione stretta tra clinici nella presa in carico e nella gestione multidisciplinare delle patologie interessate, ma anche una relativa flessibilità nell'approccio terapeutico: è possibile che un farmaco offra opportunità di una più estesa cross-copertura ma che sia meno efficace di altri su una o alcune delle indicazioni

coperte. In tal caso sarà necessaria una valutazione comparativa dei benefici rispetto agli eventuali maggiori rischi di un'esposizione a più farmaci.

Un altro effetto riguarda la fase di follow up del paziente, per la quale sarà necessaria una stretta collaborazione tra clinici.

Più in generale è importante che vengano disegnati, e valutati retrospettivamente, percorsi diagnostico-terapeutici assistenziali in cui sia contemplata la presenza di cross-copertura di patologie nello stesso paziente e gli effetti che ne derivano in termini organizzativi.

Take home messages

- Valutare l'impatto economico di una terapia significa raccogliere evidenze il più possibile robuste sul *value-for-money* e sull'impatto sulla spesa.
- Il costo di alcune patologie target dei farmaci che agiscono sull'infiammazione cronica di tipo 2 è prevalentemente determinato dai costi non sanitari. La valutazione di impatto economico di tali farmaci dovrebbe essere effettuata nella prospettiva della società (oltre che del sistema sanitario) in modo da catturarne tutti gli effetti.
- La disponibilità di farmaci che agiscono sull'infiammazione cronica di tipo 2 ha generato e genererà diversi casi di cross-copertura di patologie con lo stesso farmaco.
- La cross-copertura di patologie presenti nello stesso paziente genera vantaggi economici importanti, essendo uno stesso farmaco impiegato in diverse indicazioni. Tale impatto economico è stato stimato, per alcune aree di cross-copertura di dupilumab, fino a oltre 8 milioni di euro annui.
- Tale vantaggio economico dovrebbe essere considerato da Regioni e Aziende Sanitarie, dato il loro ruolo di governo della spesa, ma anche in fase di negoziazione di prezzo e rimborso con l'Agenzia Italiana del Farmaco.

Bibliografia

1. Sciatte P, Pellacani G, Pigatto PD, et al. The burden of atopic dermatitis in adults in Italy. *G Ital Dermatol Venereol*. 2020;155(1):19-23.
2. Lourijsen ES, Fokkens WJ, Reitsma S. Direct and indirect costs of adult patients with chronic rhinosinusitis with nasal polyps. *Rhinology*. 2020;58(3):213-17.
3. Czira A, Turner M, Martin A, et al. A systematic literature review of burden of illness in adults with uncontrolled moderate/severe asthma. *Respir Med*. 2022;191:106670.
4. Nunes C, Pereira AM, Morais-Almeida M. Asthma costs and social impact. *Asthma Res Pract*. 2017;3:1.
5. Canonica GW, Colombo GL, Bruno GM. Shadow cost of oral corticosteroids-related adverse events: A pharmacoeconomic evaluation applied to real-life data from the Severe Asthma Network in Italy (SANI) registry. *WAO Journal*. 2019;12:29-35.
6. Jommi C, Cipriani F, Fanelli F, et al. The effects of disease cross-coverage by dupilumab on the costs sustained by the Italian National Health Service. *GRHTA*. 2020;7(1):33-9.

Copyright © 2022 by Sintesi InfoMedica
Via Brembo, 27 - 20139 Milano (MI)

Quest'opera è protetta dalla legge sul diritto d'autore. Tutti i diritti, in particolare quelli relativi alla traduzione, alla ristampa, all'utilizzo di illustrazioni e tabelle, alla registrazione su microfilm o in database, o alla riproduzione in qualsiasi altra forma (stampata o elettronica) rimangono riservati anche nel caso di utilizzo parziale. La riproduzione di quest'opera, anche se parziale, è ammessa solo ed esclusivamente nei limiti stabiliti dalla legge sul diritto d'autore ed è soggetta all'autorizzazione dell'editore. La violazione delle norme comporta le sanzioni previste dalla legge.

© Sintesi InfoMedica s.r.l.

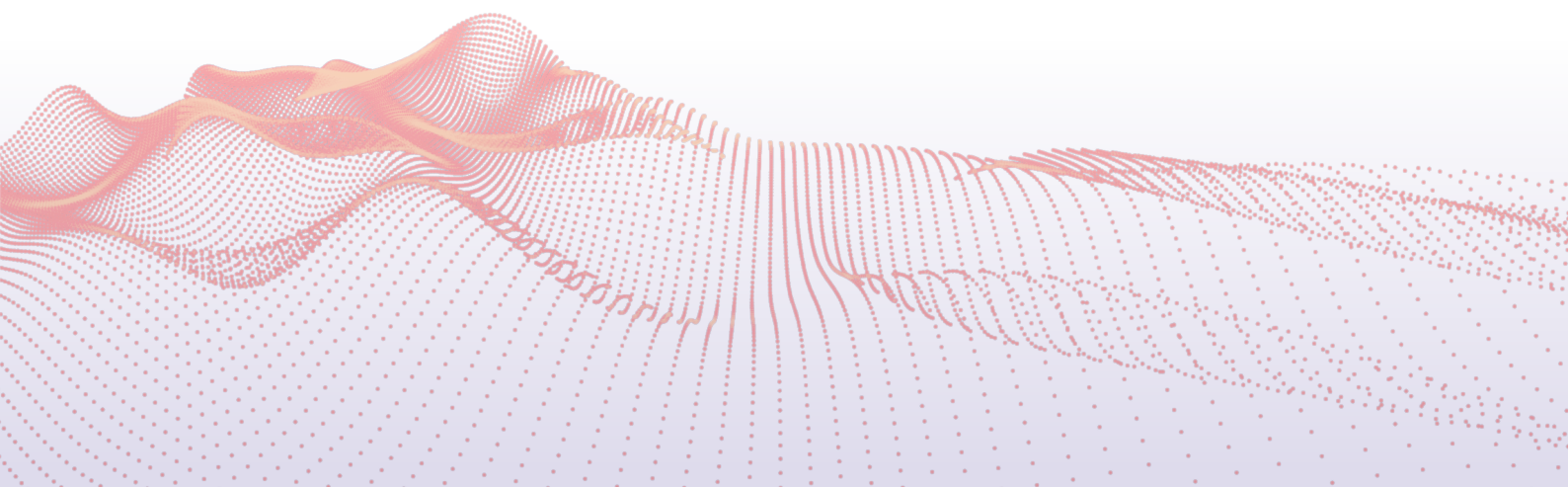
Sebbene le informazioni contenute nella presente opera siano state accuratamente vagliate al momento della stampa, l'editore non può garantire l'esattezza delle indicazioni sui dosaggi e sull'impiego dei prodotti menzionati e non si assume pertanto alcuna responsabilità sui dati riportati, che dovranno essere verificati dal lettore consultando la bibliografia di pertinenza.

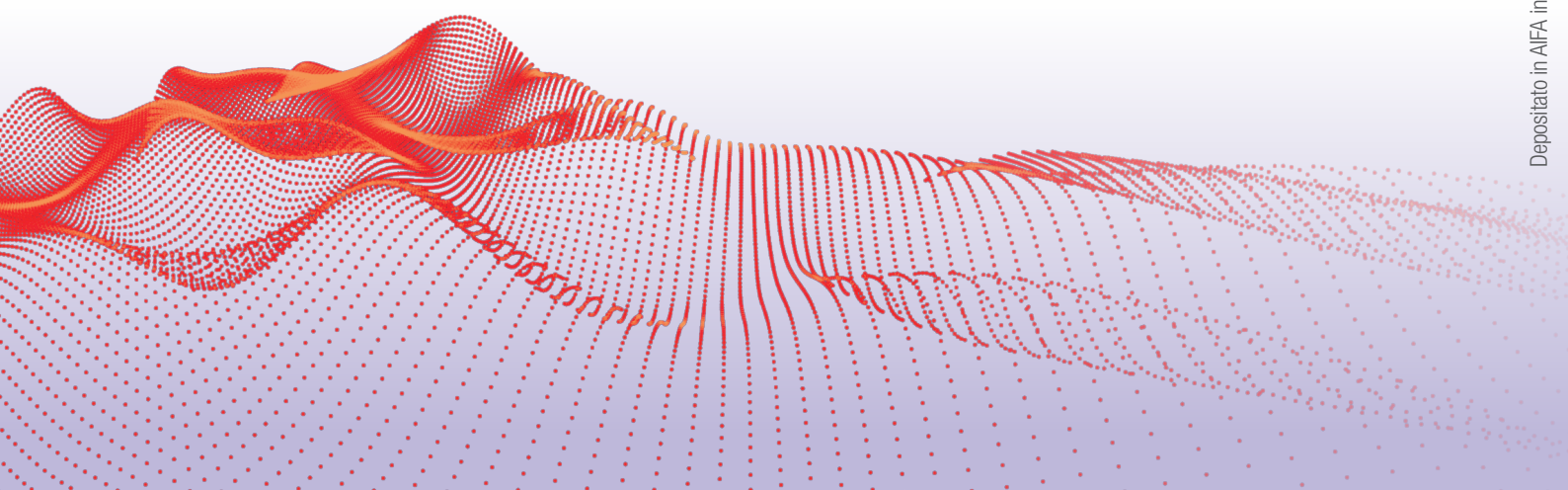
Suppl. a On Medicine Anno XVI, Numero 2
Reg. Trib. di Milano n. 63 del 30/01/2007

Board Scientifico: www.onmedicine.it
Direttore responsabile: Alberto De Simoni
Marketing e vendite: Marika Calò

Stampa: ARTI GRAFICHE TURATI SRL
Via Lavoratori Autobianchi 1/A - 20832 Desio (MB)

Luglio 2022





Realizzato con il contributo non condizionante di

sanofi